

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



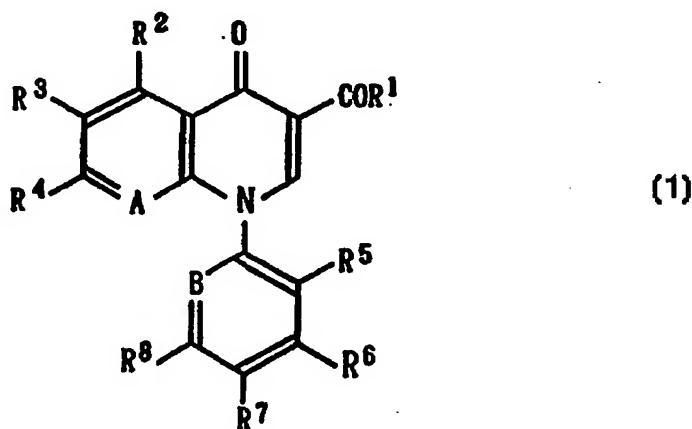
(51) 国際特許分類6 C07D 215/56, 401/04, 471/04, A61K 31/47		A1	(11) 国際公開番号 WO98/23592 (43) 国際公開日 1998年6月4日(04.06.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP97/04326			(72) 発明者；および (75) 発明者／出願人（米国についてのみ） 坂江伸也(SAKAE, Nobuya)[JP/JP] 矢崎 明(YAZAKI, Akira)[JP/JP] 倉本康弘(KURAMOTO, Yasuhiro)[JP/JP] 吉田治郎(YOSHIDA, Jiro)[JP/JP] 新野良子(NIINO, Yoshiko)[JP/JP] 大下嘉弘(OSHITA, Yoshihiro)[JP/JP] 平尾勇造(HIRAO, Yuzo)[JP/JP] 林 則博(HAYASHI, Norihiro)[JP/JP] 天野浩貴(AMANO, Hirotaka)[JP/JP] 〒739-11 広島県高田郡甲田町下甲立1624 湧永製薬株式会社内 Hiroshima, (JP)
(22) 国際出願日 1997年11月27日(27.11.97)			
(30) 優先権データ 特願平8/317693 特願平9/167245	1996年11月28日(28.11.96) 1997年6月24日(24.06.97)	JP	
(71) 出願人（米国を除くすべての指定国について） 湧永製薬株式会社 (WAKUNAGA PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒532 大阪府大阪市淀川区宮原4丁目5番36号 Osaka, (JP)			(74) 代理人 弁理士 有賀三幸, 外(ARUGA, Mitsuyuki et al.) 〒103 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同ビル Tokyo, (JP)
			(81) 指定国 CA, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
			添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title: NOVEL PYRIDONECARBOXYLIC ACID DERIVATIVES OR SALTS THEREOF AND DRUGS CONTAINING THE SAME AS THE ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称 新規ピリドンカルボン酸誘導体又はその塩及びこれを有効成分とする医薬

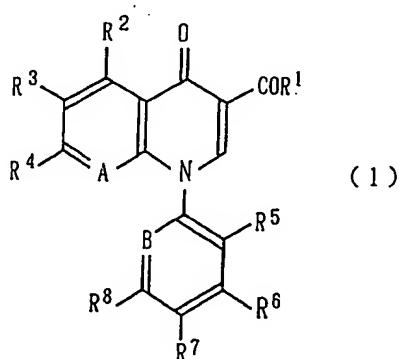
(57) Abstract

Pyridonecarboxylic acid derivatives of general formula (1) or salts thereof, and drugs containing the same as the active ingredient. The derivatives and salts exhibit excellent antibacterial activity and peroral absorbability, little cause side effects, and are easy of synthesis. In said formula, R¹ is -OH, a hydroxyl-protecting group or (alkyl)amino; R² is H, -NO₂, (protected) amino, (protected) hydroxyl, lower alkyl or lower alkoxy; R³ is halogeno, H, -NO₂, lower alkyl, lower alkoxy or amino; R⁴ is azido, (substituted) hydrazino, (substituted) amino, lower alkoxy or hydroxyl; R⁵, R⁶ and R⁷ are each H, -NO₂, halogeno or lower alkyl; R⁸ is -NO₂, (substituted) amino, -OH or lower alkoxy; A is N or C-R¹² (wherein R¹² is H, halogeno, (substituted) lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower alkoxy, lower alkylthio or nitro); and B is N or C-R¹³ (wherein R¹³ is H or halogeno).



(57) 要約

本発明は、次の一般式(1)



〔式中、R¹は、-OH、この保護基又は(アルキル)アミノ基を示し、R²はH、-NO₂、(保護)アミノ基、(保護)ヒドロキシル基、低級アルキル基又は低級アルコキシル基を示し、R³は、ハロゲン原子、H、-NO₂、低級アルキル基、低級アルコキシル基又はアミノ基を示し、R⁴はアジド基(置換)ヒドラジノ基、(置換)アミノ基、低級アルコキシル基又はヒドロキシル基を示し、R⁵、R⁶及びR⁷はH、-NO₂、ハロゲン原子又は低級アルキル基を示し、R⁸は、-NO₂、(置換)アミノ基、-OH、低級アルコキシ基を示し、AはN又はC-R¹²(R¹²は、H、ハロゲン原子、(置換)低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシル基、低級アルキルチオ基又はニトロ基を示す)を示し、BはN又はC-R¹³(R¹³はH又はハロゲン原子を示す)を示す〕

で表されるピリドンカルボン酸誘導体又はその塩、及びこれを有効成分とする医薬に関する。優れた抗菌作用と経口吸収性を有するとともに副作用が低く、かつ合成も容易である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SN	セネガル
AM	アルメニア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
AT	オーストリア	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	TD	チャード
AU	オーストラリア	GB	英国	MC	モナコ	TG	トーゴー
AZ	アゼルバイジャン	GE	グルジア	MD	モルドバ	TJ	タジキスタン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GH	ガーナ	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BB	バルバドス	GM	ガンビア	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TR	トルコ
BE	ベルギー	GN	ギニア	ML	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
BF	ブルキナ・ファソ	GW	ギニア・ビサオ	MN	モーリタニア	UA	ウクライナ
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	MW	マラウイ	US	米国
BRL	ブラジル	I	インドネシア	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
BY	ベラルーシ	DE	アイルランド	NE	ニジェール	VN	ヴィエトナム
CA	カナダ	IL	イスラエル	NL	オランダ	YU	ユーゴースラヴィア
CF	中央アフリカ	IS	イスランド	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CG	コンゴ共和国	IT	イタリア	NZ	ニュージーランド		
CH	スイス	JP	日本	PL	ポーランド		
CI	コートジボアール	KE	ケニア	PT	ポルトガル		
CM	カメルーン	KG	キルギス	RO	ルーマニア		
CN	中国	KP	北朝鮮	RU	ロシア		
CU	キューバ	KR	韓国	SD	スーダン		
CY	キプロス	KZ	カザフスタン	SE	スウェーデン		
CZ	チェコ	LC	セント・ルシア	SG	シンガポール		
DE	ドイツ	LI	リヒテンシャタイン	SI	スロベニア		
DK	デンマーク	LK	スリランカ	SK	スロバキア		
EE	エストニア	LR	リベリア	SL	シェラ・レオーネ		
ES	スペイン	LS	レソト				

明細書

新規ピリドンカルボン酸誘導体又はその塩及びこれを有効成分とする医薬

技術分野

本発明は、優れた抗菌作用と経口吸収性を有する新規なピリドンカルボン酸誘導体又はその塩及びこれを含有する医薬に関する。

背景技術

ピリドンカルボン酸を基本骨格とする化合物の中には、優れた抗菌力と幅広い抗菌スペクトルとを有することから、合成抗菌剤として有用なものが数多く知られている。その中でも、ノルフロキサシン（特開昭53-141286号公報）、エノキサシン（特開昭55-31042号公報）、オフロキサシン（特開昭57-46986号公報）、シプロフロキサシン（特開昭58-76667号公報）、トスフロキサシン（特開昭60-228479号公報）等は感染症治療剤として、臨床において広く使用されている。

しかしながら、これらの化合物は抗菌力、腸管吸収性、代謝安定性及び副作用、特に光毒性、細胞毒性等の点で未だ不充分なものであった。また、ナフチリジン骨格又はキノリン骨格の7位に環状アミノ基が置換したピリドンカルボン酸誘導体も知られているが（W096/12704）、より吸収性に優れ、かつ合成も容易な化合物の開発が望まれている。

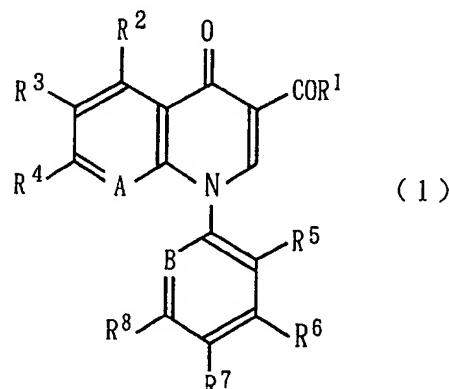
従って、本発明の目的は、抗菌力、腸管吸収性、代謝安定性及び副作用、特に光毒性、細胞毒性等の点を満足する新規化合物、及びこれを含有する医薬を提供することを目的とする。

発明の開示

かかる実情において、本発明者らは銳意研究を重ね、種々の化合物を合成して

その抗菌活性、吸収性、副作用等について検討した結果、特定のピリドンカルボン酸誘導体が上記の点を具備するものであることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、次の一般式（1）



〔式中、R¹ は基-OR⁹（ここで、R⁹ は水素原子又はカルボキシ保護基を示す）、アミノ基又は低級アルキルアミノ基を示し、R² は水素原子、ニトロ基、保護されていてもよいアミノ基、ヒドロキシル基、低級アルキル基又は低級アルコキシル基を示し、R³ はハロゲン原子、水素原子、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシル基又はアミノ基を示し、R⁴ はニトロ基、アジド基、置換基を有していてもよいヒドラジノ基、基-NR¹⁰R¹¹（ここで、R¹⁰及びR¹¹は同一又は異なっていてもよい水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロ低級アルキル基、飽和複素環式基又はアミノ保護基を示す）、低級アルコキシル基又はヒドロキシル基を示し、R⁵、R⁶ 及びR⁷ は同一又は異なっていてもよい水素原子、ニトロ基、ハロゲン原子又は低級アルキル基を示し、R⁸ はニトロ基、置換基を有していてもよいアミノ基、ヒドロキシル基又は低級アルコキシル基を示し、Aは窒素原子又は基C-R¹²（ここで、R¹²は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシル基、低級アルキルチオ基又はニトロ基を示す）を示し、Bは窒素原子又は基C-R¹³（ここで、R¹³は水素原子又はハロゲン原子を示す）を示す。〕

で表されるピリドンカルボン酸誘導体又はその塩を提供するものである。

また、本発明は当該ピリドンカルボン酸誘導体又はその塩を有効成分とする医薬を提供するものである。

更に本発明は、当該ピリドンカルボン酸誘導体又はその塩と薬学的担体とを含有する医薬組成物を提供するものである。

更にまた本発明は、当該ピリドンカルボン酸誘導体又はその塩の医薬としての使用を提供するものである。

更にまた本発明は、当該ピリドンカルボン酸誘導体又はその塩の有効量をヒトを含む哺乳動物、魚介類又は鳥類に投与することを特徴とする感染症の治疗方法を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明について更に詳しく説明する。なお、本発明の上記一般式（1）で表されるピリドンカルボン酸誘導体の置換基において「低級」とは、該置換基が鎖状である場合、炭素数1～7のものを意味するが、特に炭素数1～5のものが好ましく、環状である場合、炭素数3～7のものを意味する。

上記一般式（1）中、R⁹で示されるカルボキシ保護基とは、カルボン酸エステルのエステル残基をいい、比較的容易に開裂して、対応する遊離のカルボキシル基を生じる任意のものが挙げられ、この具体例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基等の低級アルキル基；ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、ヘプテニル基等の低級アルケニル基；ベンジル基等の炭素数7～11のアラルキル基；フェニル基、ナフチル基等の炭素数6～14のアリール基等、加水分解、接触還元等の穏和な条件で処理することにより脱離するもの、又はアセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基等の低級アルカノイルオキシ低級アルキル基；メトキシカル

ボニルオキシメチル基、1-エトキシカルボニルオキシエチル基等の低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基；メトキシメチル基等の低級アルコキシ低級アルキル基；フタリジル基等のラクトニル基；2-ジメチルアミノエチル基等のジ低級アルキルアミノ低級アルキル基；(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル)メチル基等の生体内で容易に脱離するものなどが挙げられる。

R^9 としては水素原子が特に好ましい。 R^1 で示される低級アルキルアミノ基とは、メチル基、エチル基等の炭素数1～7の低級アルキル基で1又は2置換されたアミノ基をいい、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、メチルエチルアミノ基等が挙げられる。

R^2 で示される保護されていてもよいアミノ基及び保護されていてもよいヒドロキシル基における保護基としては、アミノ基及びヒドロキシル基を化学反応から保護し、所望の反応の終了後に容易に除去され得るものであれば何れでもよく、例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基等の低級アルカノイル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；ベンゾイル基、トルオイル基、ナフトイル基等のアロイル基；ベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基；ベンジル基、フェネチル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基などが挙げられる。

R^2 で示される低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*t*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、1-エチルプロピル基、1, 1-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基等の炭素数1～7の直鎖状又は分岐状のアルキル基が挙げられ、中でもメチル基が好ましい。

R^2 で示される低級アルコキシル基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基又は *t*-ブトキシ基等の炭素数 1 ~ 7 のものが挙げられ、中でもメトキシ基が好ましい。

R^3 で示されるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられ、中でもフッ素原子が特に好ましい。

R^3 で示される低級アルキル基としては、 R^2 で示したものと同様のものが挙げられ、中でもメチル基が好ましい。

R^3 で示される低級アルコキシル基としては、 R^2 で示したものと同様のものが挙げられ特にメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等の炭素数 1 ~ 7 のものが好ましく、中でもメトキシ基が好ましい。

R^4 で示される置換基を有していてもよいヒドラジノ基における置換基としては例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*t*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基等の低級アルキル基などが挙げられる。置換基を有していてもよいヒドラジノ基としては、1-メチルヒドラジノ基が特に好ましい。

R^4 で示される基- $NR^{10}R^{11}$ 中、 R^{10} 及び R^{11} で示される置換基を有していてもよい低級アルキル基とは、 R^2 で示されるような低級アルキル基の他、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、低級アルコキシル基又はアミノ基で 1 又は多置換された低級アルキル基を意味し、ここでいう、ハロゲン原子、低級アルコキシル基としては、それぞれ R^3 で示したものと同様のものが挙げられる。置換基を有していてもよい低級アルキル基の好ましい例としては、メチル基、エチル基、*t*-ブチル基、2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシ-1-メチルエチル基、2-ヒドロキシ-*n*-プロピル基、3-ヒドロキシ-*n*-プロピル基、2, 3-ジヒドロキシ-*n*-プロピル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル基、3-フルオロ-2-ヒドロキシプロピル基、メトキシエチル基、アミ

ノメチル基、アミノエチル基、アミノプロピル基、2-アミノ-1-メトキシエチル基等が挙げられる。

R^4 で示される基- $NR^{10}R^{11}$ 中、 R^{10} 及び R^{11} で示される低級アルケニル基としては、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基等が挙げられ、中でもアリル基が好ましい。

R^4 で示される基- $NR^{10}R^{11}$ 中、 R^{10} 及び R^{11} で示されるシクロ低級アルキル基としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等の炭素数3~7のシクロアルキル基が挙げられ、中でもシクロプロピル基が好ましい。

R^4 で示される基- $NR^{10}R^{11}$ 中、 R^{10} 及び R^{11} で示される飽和複素環式基としては、少なくとも環内に窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を1個含有する炭素数2~8の飽和複素環式基をいい、例えばアジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、オキセタニル基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、オキサゾリジニル基等が挙げられ、好ましくはピロリジニル基、オキセタニル基である。

R^4 で示される基- $NR^{10}R^{11}$ 中、 R^{10} 及び R^{11} で示されるアミノ保護基としては、アミノ基を化学反応から保護し、所望の反応の終了後に容易に除去され得るものであれば何れでもよく、 R^2 で示したものと同様のものが挙げられる。

R^4 で示される低級アルコキシル基としては、 R^2 で示したものと同様のものが挙げられ、好ましくはメトキシ基である。

基- $NR^{10}R^{11}$ の好ましい例としては、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、アリルアミノ基、3-ヒドロキシ- n -プロピルアミノ基、2-ヒドロキシエチルアミノ基、2-ヒドロキシ- n -プロピルアミノ基、2-ヒドロキシ-1-メチルエチルアミノ基等が挙げられ、中でもアミノ基及びメチルアミノ基が特に好ましい。

R^5 、 R^6 及び R^7 で示されるハロゲン原子としては、 R^3 で示したものと同

様のものが挙げられ、中でもフッ素原子及び塩素原子が好ましく、フッ素原子が特に好ましい。

R^5 、 R^6 及び R^7 で示される低級アルキル基としては、 R^2 で示したものと同様のものが挙げられ、中でもメチル基が好ましい。

R^5 、 R^6 及び R^7 の組み合わせとしては、 R^5 が水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基であり、 R^6 が水素原子であり、 R^7 がハロゲン原子である組み合わせ、特に R^5 が水素原子、フッ素原子、塩素原子又はメチル基であり、 R^6 が水素原子であり、 R^7 がフッ素原子である組み合わせが好ましい。

R^8 で示される置換基を有していてもよいアミノ基における置換基としては、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基等の低級アルキル基；ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、ヘプテニル基等の低級アルケニル基；ベンジル基、1-フェニルエチル基等のアラルキル基；フェニル基、ナフチル基等のアリール基；ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基等の低級アルカノイル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；ベンゾイル基、ナフトイル基等のアロイル基；グリシル、ロイシル、バリル、アラニル、フェニルアラニル、アラニル-アラニル、グリシル-バリル、グリシル-グリシル-バリル等のアミノ酸残基あるいはオリゴペプチド残基及びこれらの官能基がアシル基、低級アラルキル基等のペプチド化学で慣用の保護基で保護されたアミノ酸残基あるいはオリゴペプチド残基などが挙げられる。これらの置換基は1～2個の同種もしくは異種のものから任意に選ぶことができる。かかるアミノ酸残基あるいはペプチド残基で保護された化合物は水溶性が向上することが期待される。

置換基を有していてもよいアミノ基の好ましいものとしては、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アミ

ノ酸置換アミノ基及びオリゴペプチド置換アミノ基が挙げられる。更に好ましい R^8 の例としては、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基等が挙げられ、これらのうちでもアミノ基が特に好ましい。

R^8 で示される低級アルコキシル基としては、 R^3 で示したものと同様のものが挙げられ、中でもメトキシ基が好ましい。

A が基 $C - R^{12}$ である場合の R^{12} で示されるハロゲン原子及び低級アルコキシル基としては、 R^3 で示したものと同様のものが挙げられ、ハロゲン原子としては特に塩素原子及び臭素原子が好ましく、低級アルコキシル基としてはメトキシ基が好ましい。また、 R^{12} で示される置換基を有していてもよい低級アルキル基及び低級アルケニル基としては、 R^4 で示される基 $-NR^{10}R^{11}$ 中、 R^{10} 及び R^{11} で示したものと同様のものが挙げられ、置換基を有していてもよい低級アルキル基としては、特にトリフルオロメチル基等のハロゲン原子で置換された低級アルキル基、ヒドロキシメチル基等のヒドロキシ基で置換された低級アルキル基が好ましく、低級アルケニル基としては、ビニル基、1-プロペニル基等が好ましい。

更に R^{12} で示される低級アルキニル基としては、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基等が挙げられ、このうちエチニル基が好ましく、低級アルキルチオ基としては、メチルチオ基、エチルチオ基等が挙げられ、このうちメチルチオ基が好ましい。

B が基 $C - R^{13}$ である場合の R^{13} で示されるハロゲン原子としては R^3 で示したものと同様のものが挙げられる。

また、式(1)の化合物は A が窒素原子を示す場合にはナフチリジン骨格を有し、 A が基 $C - R^{12}$ を示す場合にはキノリン骨格を有することとなるが、 A が $C - C\ell$ 、 $C - Br$ 又は $C - CH_3$ である場合が特に好ましい。

一般式(1)における、より好ましい R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 A 及び B の組み合わせは、 R^1 がヒドロキシル基 ($R^9 = H$)；

R^2 が水素原子； R^3 がハロゲン原子； R^4 がアミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基又は低級アルカノイルアミノ基； R^5 及び R^7 がハロゲン原子； R^6 が水素原子； R^8 がアミノ基、低級アルキルアミノ基又は低級アルカノイルアミノ基；AがC—H、C—Cl、C—Br 又はC—CH₃；Bが窒素原子又はC—Hである場合であり、更に好ましい組み合わせは、 R^1 がヒドロキシル基（ R^9 = H）； R^2 が水素原子； R^3 がフッ素原子； R^4 がアミノ基又はメチルアミノ基； R^5 及び R^7 がフッ素原子； R^6 が水素原子； R^8 がアミノ基又はメチルアミノ基；AがC—Cl、C—Br 又はC—CH₃；Bが窒素原子又はC—Hの場合である。

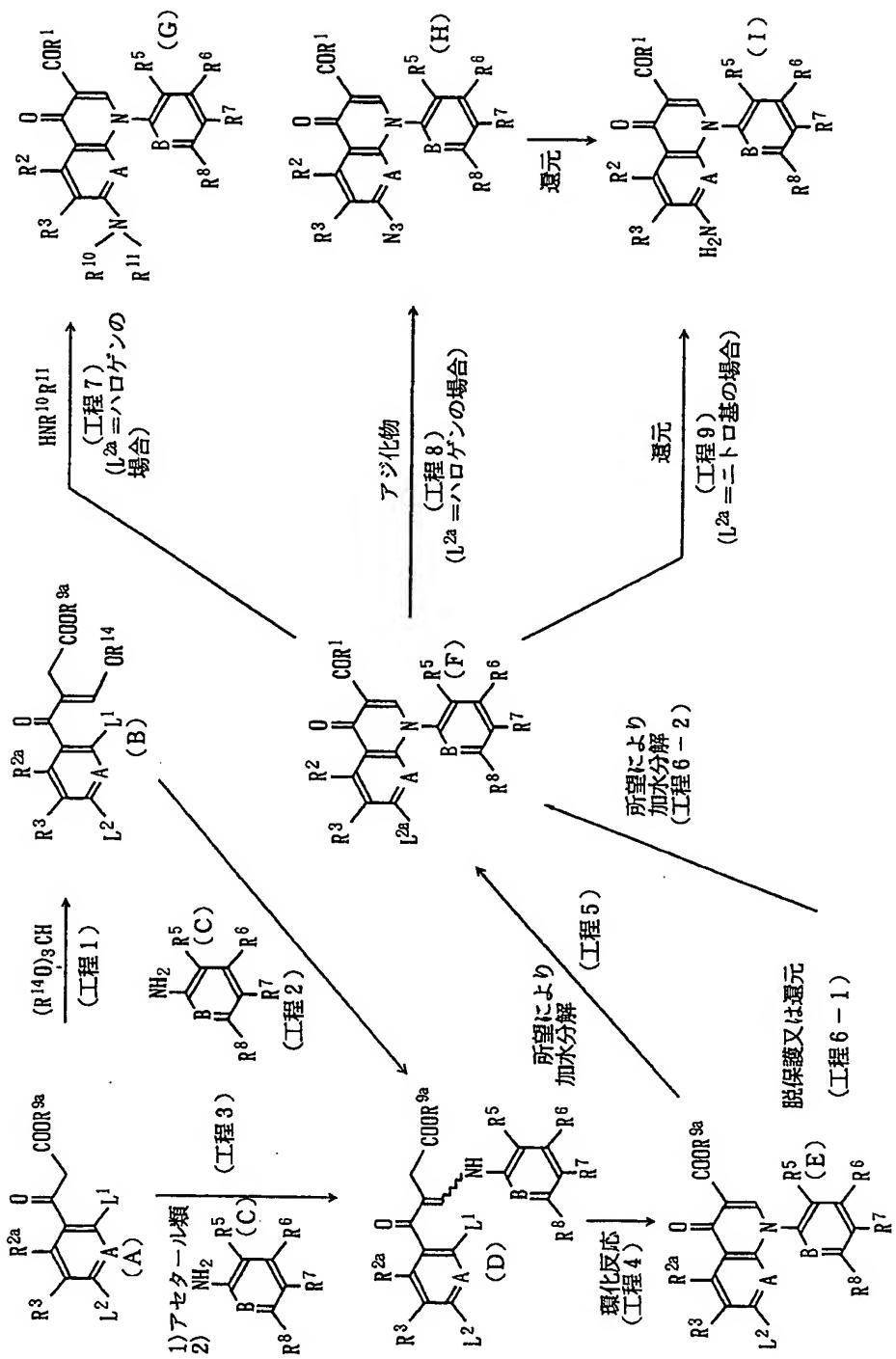
本発明のピリドンカルボン酸誘導体（1）の塩としては、酸付加塩及び塩基付加塩のいずれをも含み、またこの塩にはホウ素化合物とのキレート塩を形成したものも含まれる。酸付加塩としては、例えば（A-1）塩酸、硫酸等の鉱酸との塩、（A-2）ギ酸、クエン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、フマール酸、マレイン酸等の有機カルボン酸との塩、（A-3）メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メシチレンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸等のスルホン酸との塩を挙げることができ、また塩基付加塩としては、例えば（B-1）ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、（B-2）カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、（B-3）アンモニウム塩、（B-4）メチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジエチルアミン、シクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベンジル- β -フェニルアミン、1-エフェナミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン等の含窒素有機塩基との塩を挙げができる。また、ホウ素化合物としては、フッ化ホウ素等のハロゲン化ホウ素、アセトキシホウ素等の低級アシルオキシホウ素が挙げられる。

ピリドンカルボン酸誘導体（1）又はその塩は、未溶媒和型のみならず、水和

物又は溶媒和物としても存在することができる。従って、本発明の化合物は、そのすべての結晶型及び水和若しくは溶媒和物を含むものである。

ピリドンカルボン酸誘導体(1)又はその塩は、光学活性体として存在し得、これらの光学活性体、ラセミ体その他の光学異性体混合物も本発明の化合物に包含される。更に、化合物(1)は、異なる立体異性体(シス型、トランス型)として存在し得、これらの立体異性体もまた本発明の化合物に包含される。

ピリドンカルボン酸誘導体(1)又はその塩は、置換基の種類等に応じて、適宜任意の方法を選択して製造することができるが、その一例を挙げれば次のとおりである。



〔式中、 R^9 はカルボキシ保護基を示し、 R^{14} は低級アルキル基を示し、 L^1 はハロゲン原子を示し、 L^2 はハロゲン原子又はニトロ基を示し、 L^{2a} はハロゲン原子、ニトロ基又はアミノ基を示し、 R^{2a} は水素原子、ニトロ基、保護されたアミノ基、保護されたヒドロキシル基又は低級アルキル基を示し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、A及びBは前記と同じ意味を有する。〕

すなわち、化合物(A)にオルトギ酸エステル類 $[(R^{14}O)_3CH]$ を反応させてアクリル酸エステル誘導体(B)とした後(工程1)、アミノ化合物(C)を反応させ化合物(D)とし(工程2)、又は化合物(A)にアセタール類を反応させた後、アミノ化合物(C)を反応させ化合物(D)とし(工程3)、次いで環化反応に付してナフチリジン環又はキノリン環を形成して化合物(E)を得る(工程4)。次いでこれを所望により加水分解することにより(工程5)、又は R^{2a} における保護されたヒドロキシル基及び保護されたアミノ基の保護基を脱保護若しくはニトロ基を還元した後(工程6-1)、所望により加水分解することにより(工程6-2)、化合物(F)が得られる。ここで、化合物(E)のうち L^2 がニトロ基であるもの、及び化合物(F)のうち L^{2a} がニトロ基又はアミノ基であるものは、本発明化合物に含まれる。次に、化合物(F)のうち L^{2a} がハロゲン原子である化合物に、 $HNR^{10}R^{11}$ を反応させることにより一般式(1)において R^4 が基 $-NR^{10}R^{11}$ である本発明化合物(G)が得られ(工程7)、同様の化合物にアジ化物を反応させることにより一般式(1)において R^4 がアジド基である本発明化合物(H)が得られ(工程8)、また化合物(F)のうち L^{2a} がニトロ基である化合物を還元することにより(工程9)、あるいは化合物(H)を還元することにより一般式(1)において R^4 がアミノ基である本発明化合物(I)が得られる。

(工程1)

この工程は無溶媒下又は適当な溶媒中、化合物(A)にオルトギ酸エステル類 $[(R^{14}O)_3CH]$ を反応させてアクリル酸エステル誘導体(B)とする工程で

ある。

本反応で用いるオルトギ酸エステルは、R¹⁴がメチル基及びエチル基であるものが好ましく、またその使用量は、化合物(A)に対して等モル以上、特に約1～10倍モルが好ましい。また、反応補助剤として、無水酢酸等のカルボン酸無水物を加えると収率が向上し、好ましい。かかる反応補助剤の量は、化合物(A)に対して等モル以上、特に約1～10倍モルが好ましい。また、ここで用いられる溶媒としては、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類が用いられる。本反応は、通常0～160°C、好ましくは50～150°Cで行われ、反応時間は、通常10分～48時間、好ましくは、1～10時間である。

(工程2)

この工程は、無溶媒下又は適当な溶媒中、アクリル酸エステル誘導体(B)にアミノ化合物(C)を反応させ化合物(D)とする反応である。

アミノ化合物(C)の使用量は、アクリル酸エステル誘導体(A)に対して、等モル以上、特に等モル～2倍モルが好ましい。また、ここで使用される溶媒としては、該反応に影響しないものであればいずれでもよく、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、モノグライム、ジグライム等のエーテル類；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン等の脂肪族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類等が挙げられる。本反応は、通常0～150°C、好ましくは0～100°Cで行われ、反応時間は、通常10分～48時間である。

(工程3)

本製造法においては、上記工程1及び工程2に代えて、化合物(A)にN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール、N,N-ジメチルホルムアミドジエチルアセタール等のアセタール類を反応させた後、アミノ化合物(C)を反応

させて化合物 (D) へ導く工程 (工程 3) を用いることもできる。本工程においてアセタール類との反応に使用される溶媒としては、本反応に影響を与えないものならいざれを用いてもよく、具体的には、上述の工程 2 で挙げたものと同様のものを用いることができる。本反応は、通常 0 ~ 150 °C、好ましくは室温 ~ 100 °C で行われ、反応時間は、通常 10 分 ~ 48 時間、好ましくは 1 ~ 10 時間である。

(工程 4)

この工程は、化合物 (D) を環化反応に付してナフチリジン環又はキノリン環を形成し化合物 (E) を得る反応である。

本反応は、塩基性化合物の存在下又は非存在下、適当な溶媒中で行われる。かかる塩基性化合物としては、金属ナトリウム、金属カリウム等のアルカリ金属類；水素化ナトリウム、水素化カルシウム等の金属水素化物；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-*t*-ブトキシド等のアルコキシド類；フッ化ナトリウム、フッ化カリウム等の金属フッ化物；トリエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデセン (DBU) 等の有機塩類が挙げられる。その使用量は、化合物 (D) に対して等モル以上、特に約 1 ~ 2 倍モルが好ましい。本反応に使用される溶媒としては、反応に影響を与えないものであればいざれも使用でき、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、モノグライム等のエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコール類；N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒が挙げられる。本反応は、通常 0 ~ 200 °C、好ましくは室温 ~ 180 °C で行われ、反応時間は、通常 5 分 ~ 24 時間である。

(工程 5)

この工程は、所望により化合物（E）を加水分解して、R^{9a}で表されるカルボキシ保護基を脱離することにより、化合物（F）のうちR²が水素原子、ニトロ基、保護されたアミノ基又は保護されたヒドロキシル基であるものを得る工程である。

本工程は、通常の加水分解反応に用いられる反応条件のいずれも適用でき、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基性化合物；塩酸、硫酸、臭化水素酸等の鉱酸；あるいはp-トルエンスルホン酸、酢酸等の有機酸等の存在下、水、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類；テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類；酢酸等の溶媒又はこれらの混合溶媒中で行われる。本反応は、通常室温～180°C、好ましくは室温～140°Cで行われ、反応時間は通常1～24時間である。なお、本工程において、化合物（E）のR⁸がアラルキルアミノ基、アシルアミノ基等の保護アミノ基である場合は、同時に当該保護基を脱離させることができる。

（工程6-1）及び（工程6-2）

化合物（F）のうちR²がアミノ基又はヒドロキシル基であるものについては、上記（工程5）に代えて以下に詳述する（工程6-1）及び（工程6-2）により製造することができる。すなわちかかる化合物は、化合物（E）のうちR^{2a}が保護ヒドロキシル基又は保護アミノ基である化合物の当該保護基を脱離することにより、又はR^{2a}がニトロ基である化合物の当該ニトロ基を還元することにより、ヒドロキシル基又はアミノ基とした後（工程6-1）、所望によりR^{9a}で表されるカルボキシ保護基を脱離して、水素原子とすることにより製造することができる（工程6-2）。

（工程6-1）

この工程は、化合物（E）においてR^{2a}における当該ヒドロキシル保護基、アミノ保護基を脱離せしめる、又はR^{2a}で示されるニトロ基をアミノ基に変換せし

める工程である。なお、化合物 (E) の L^2 がニトロ基である場合には、これも本工程でアミノ基に変換される。

本反応には、一般に用いられている還元反応が適用できる。すなわち、酸性溶液中、亜鉛、鉄、スズ、塩化スズ (II) 等を用いる溶解金属還元；硫化ナトリウム、ナトリウムヒドロスルフィド、亜ニチオン酸ナトリウム等の硫化物を用いた還元及び白金、ラネーニッケル、白金-黒 (Pt-C)、パラジウム-炭素 (Pd-C) 等を用いた接触還元法が挙げられ、中でも、酢酸溶液中で鉄を用いる方法が好ましい。また本反応は、通常 $0 \sim 100^\circ\text{C}$ 、好ましくは室温～ 50°C で行われ、反応時間は数分～72時間、好ましくは10分～24時間である。

また、ヒドロキシル保護基又はアミノ保護基を脱離する場合においては、保護基の種類（例えばベンジル基）によっては、上述した還元反応の他に酸性条件下での加水分解も可能である。この場合は、塩酸、塩酸／1, 4-ジオキサン、塩酸／酢酸、臭化水素酸、臭化水素酸／酢酸、トリフルオロ酢酸等の存在下、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル類；クロロホルム等のハロゲン化炭化水素；水、メタノール等のアルコール類等の溶媒中で行うことができ、反応温度は、通常 $0 \sim 100^\circ\text{C}$ 、好ましくは室温～ 100°C であり、反応時間は数分～72時間、好ましくは3～48時間である。

また、ここに示した条件の組み合わせによっては、保護基の脱離と同時に後述の（工程 6-2）で示されるカルボキシ保護基の脱離（加水分解）も可能である。

（工程 6-2）

この工程は、上記（工程 6-1）で得られた化合物の R^{9a} で表されるカルボキシ保護基を加水分解により脱離し、水素原子とすることにより、化合物 (F) とする反応である。本反応は、（工程 5）において示した条件と同様の条件で行うことができる。

（工程 7）

この工程は、化合物 (F) のうち L^{2a} がハロゲン原子である化合物に

$\text{HNR}^{10}\text{R}^{11}$ で表される化合物を反応させ、一般式(1)において R^4 が基 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ である本発明化合物(G)を得る反応である。

ここで、 $\text{HNR}^{10}\text{R}^{11}$ が遊離アミノ基を有する場合は、適宜当該アミノ基を適当な保護基で保護して反応に付し、反応後、脱保護することができる。

本反応は、水；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；メタノール、エタノール等のアルコール類；テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、モノグライム等のエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン等の非プロトン性極性溶媒；アセトニトリル、ピリジン等の反応に影響を与えない溶媒中、必要に応じて酸中和剤、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、N-メチルピロリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデセン(DBU)等の存在下室温～160°Cにおいて行われる。反応時間は、数分～48時間、好ましくは10分～24時間である。化合物 $\text{HNR}^{10}\text{R}^{11}$ の使用量は化合物(F)に対して等モル以上、特に約1～5倍モルが好ましい。なお、 R^1 が基 OR^{9a} (ここで R^{9a} はカルボキシ保護基を示す)である場合、所望により加水分解することによりヒドロキシル基とすることができます。

(工程8)

この工程は、化合物(F)のうち L^{2a} がハロゲン原子である化合物にアジ化物を反応させ、一般式(1)において R^4 がアジド基である本発明化合物(H)を得る反応である。

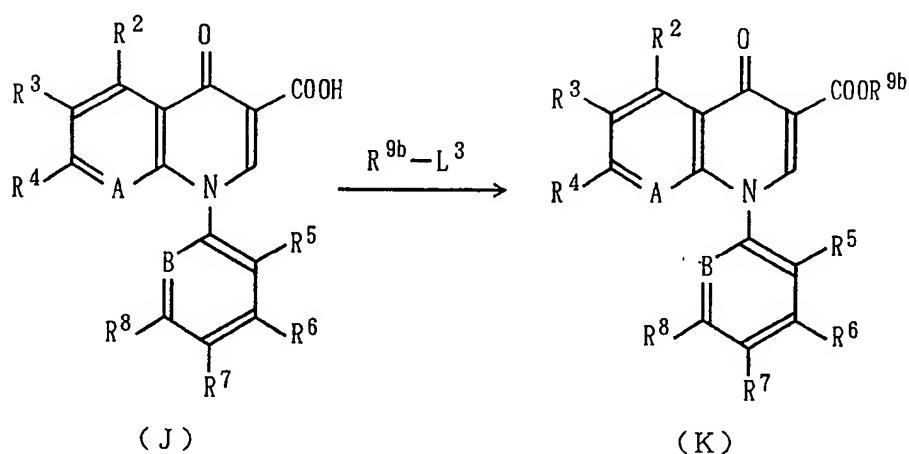
ここで用いられるアジ化物としては、例えばアジ化ナトリウム、トリメチルシリルアジド等が挙げられ、反応は例えばN, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、-20～100°Cで、5分～5時間行なうことが好ましい。得られた化合物(H)は、所望により還元反応に付することにより、アミノ体とすることができます。

(工程 9)

この工程は、化合物(F)のうちL^{2a}がニトロ基である本発明化合物を直接還元反応に付し、当該ニトロ基をアミノ基に変換する反応である。

還元は、(工程6-1)において挙げたような一般に用いられる方法が適用でき、中でも、酢酸溶液中で鉄を用いる方法が好ましい。

なお、本発明化合物（1）のうち、R⁹ が水素原子である化合物は、例えば以下の反応式に従って、R⁹ がカルボキシ保護基である本発明化合物（1）に変換することができる。



〔式中、R^{9b}はカルボキシ保護基を示し、L³はハロゲン原子を示し、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、A及びBは前記と同じ意味を有する。〕

すなわち、本発明化合物（K）は本発明化合物（J）にハロゲン化合物（R^{8b}—L³）を反応させることによって得られる。ここで使用される溶媒としては、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒類；アセトニトリル等の不活性溶媒を挙げができる。反応温度は通常室温～100°C付近である。本反応はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデセン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム

等の塩基性化合物の存在下に行うことが収率等の面で好ましい。

なお、原料化合物（A）は、例えば以下の文献に記載の方法又はこれに準じた方法で製造することができる。

- (1) J. Heterocyclic Chem., 22, 1083(1985)
- (2) Liebigs Ann. Chem., 29(1987)
- (3) J. Med. Chem., 31, 991(1988)
- (4) J. Org. Chem., 35, 930(1970)
- (5) 特開昭62-246541 号
- (6) 特開昭62-26272号
- (7) 特開昭63-145268 号
- (8) J. Med. Chem., 29, 2363(1986)
- (9) J. Fluorin Chem., 28, 361(1985)
- (10)特開昭63-198664 号
- (11)特開昭63-264461 号
- (12)特開昭63-104974 号

また、原料化合物（C）は任意の方法によって製造できる。例えば、WO97/11068号及びPCT/JP97/01233号に記載のような、公知のハロゲンーアミン置換反応に従い、6員環を構成する炭素原子に結合しているハロゲン原子をアミン誘導体で置換することにより製造することができる。

このようにして得られた本発明の化合物は、常法に従って単離、精製することができる。単離、精製条件によって、塩の形、遊離カルボン酸や遊離アミンの形で得られるが、これらは所望により相互に変換され、目的とする形の本発明の化合物が製造される。

本発明化合物（1）又はその塩は、抗菌剤として、注射、経直腸、点眼等の非経口投与、又は固形若しくは液体形態での経口投与等のための製薬上許容し得る担体とともに組成物を処方することができる。

注射剤の形態としては、製薬上許容し得る無菌水、非水溶液、懸濁液、乳濁液等が挙げられる。適当な非水担体、希釈剤、溶媒又はビヒクルの例としては、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油等の植物油、オレイン酸エチル等の注射可能な有機エステルなどが挙げられる。このような組成物には、補助剤、例えば防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤等を配合することができる。これら組成物は、例えば細菌保持フィルターによる濾過により、又は使用直前に滅菌剤を混入し、あるいは他の滅菌注射可能な媒質に溶解し得る無菌固形組成物の形態で滅菌剤を混入することにより、滅菌することができる。

点眼投与のための製剤の場合は、好ましくは本発明化合物以外に、溶解補助剤、保存剤、等張化剤及び増粘剤等を添加することができる。

経口投与のための固形製剤としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤等が挙げられる。この固形製剤の調製に際しては、本発明化合物を少なくとも1種の不活性希釈剤、例えばスクロース、乳糖、でんぶん等と混和する。この製剤はまた通常の製剤化において不活性希釈剤以外に、更に他の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤を配合することができる。カプセル剤、錠剤及び丸剤の場合には、更に緩衝剤を用いてもよい。錠剤及び丸剤には腸溶性被膜を施してもよい。

経口投与のための液体製剤には、当業者間で普通に使用される不活性希釈剤、例えば水を含む製薬上許容し得る乳剤、溶液、懸濁剤、シロップ剤、エリキシール剤等が挙げられる。かかる不活性希釈剤に加えて、組成物には補助剤例えば湿潤剤、乳化、懸濁剤、並びに甘味、調味及び香味剤も配合することができる。

経直腸投与のための製剤には、好ましくは本発明化合物に加えて賦形剤、例えばカカオ脂、坐剤ワックス等を含有していてもよい。

本発明化合物(1)又はその塩の投与量は、投与される化合物の性状、投与経路、所望の処置期間及びその他の要因によって左右されるが、一般に成人で一日当たり約0.1～1000mg/kg、特に約0.5～100mg/kgが好ましい。また、

所望によりこの一日量を2～4回に分割して投与することもできる。

本発明化合物(1)及びその塩は、極めて抗菌効果が高く、光毒性、細胞毒性が低いため、人体及び動物用の感染症予防薬又は治療薬として、また魚病薬、農薬、食品保存剤等として広く使用することができる。更に本発明の化合物は、抗ウイルス作用、特に抗HIV(ヒト免疫不全ウイルス)作用を有することが期待でき、エイズの予防又は治療に効果を有すると考えられる。

実施例

以下、実施例及び参考例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

参考例1

2, 5-ジフルオロ-3-メチル-4-ニトロ安息香酸メチルエステルの合成：

4-アミノ-2, 5-ジフルオロ-3-メチル安息香酸メチルエステル7. 5 gにトリフルオロ酢酸50mL、酢酸50mL及び過ホウ酸ナトリウム・四水和物26. 6 gを加え、60°Cで24時間攪拌した。反応液中の不溶物を濾去し、濾液にクロロホルムを加えて水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、標記化合物6. 1 gを赤褐色油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ :

2.34(d, J=3Hz, 3H), 3.98(s, 3H), 7.68(dd, J=6Hz, J=9Hz, 1H)

参考例2

2, 5-ジフルオロ-3-メチル-4-ニトロ安息香酸の合成：

2, 5-ジフルオロ-3-メチル-4-ニトロ安息香酸メチルエステル9. 1 gに濃塩酸15mL及び酢酸5mLを加え、3時間加熱還流した。室温に戻した後、水を加えジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、標記化合物6. 1 gを茶褐色油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ :

2.37(d, J=3Hz, 3H), 7.75(m, 1H)

参考例 3

2, 5-ジフルオロ-3-メチル-4-ニトロベンゾイル酢酸エチルエステルの合成：

マグネシウム 73.3 mg、エタノール 3 mg 及び四塩化炭素 0.1 ml を三頸フラスコ中、室温で攪拌し、活性化したところにマロン酸エチル 4.5 ml のテトラヒドロフラン 20 ml 溶液をゆっくりと滴下し、80 °C で 4 時間攪拌した。室温に戻した後、-40 °C に冷却した。2, 5-ジフルオロ-3-メチル-4-ニトロ安息香酸 6.1 g の塩化メチレン 10 ml 溶液に塩化オキサリル 2.5 ml 及び N, N-ジメチルホルムアミド 3 滴を加えた。室温で 2 時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。トルエンを加えて共沸し、残渣をテトラヒドロフラン 15 ml に溶解させて、先の反応液中に -40 °C でゆっくりと滴下した。滴下終了後、室温に戻し一晩攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣に濃塩酸 5 ml を加えて pH 2 付近とし、クロロホルムで抽出し、溶媒を減圧下留去した。残渣に水 20 ml 及び p-トルエンスルホン酸一水和物 25.0 mg を加え、5.5 時間加熱還流した。室温に戻した後、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 7）に付し、標記化合物 6.0 g を赤色油状物として得た。

実施例 1

1-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-8-メチル-7-ニトロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルエステルの合成：

2, 5-ジフルオロ-3-メチル-4-ニトロベンゾイル酢酸エチルエステル 6.0 g に無水酢酸 13.7 g 及びオルトギ酸トリエチル 5.1 g を加え、3 時

間加熱還流した。室温に戻した後、過剰の試薬を減圧下留去した。更にトルエンを加えて共沸した。残渣の3分の1の量にエタノール10mgを加え、N-tert-ブトキカルボニル-2, 4-ジフルオロ-m-フェニレンジアミン1.7gのエタノール10mg溶液を滴下し、室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、黄色固体1.8gを得た。得られた化合物1.8gと炭酸カリウム900mgをN, N-ジメチルホルムアミド10mℓ溶液に加え、50°Cで0.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣にエタノールを加えて固体を濾取し、標記化合物760mgを淡黄色粉末として得た。

融点：198-199 °C

¹H-NMR(CDCℓ₃) δ：

1.41(t, J=7Hz, 3H), 1.52(s, 9H), 1.85(s, 3H), 4.41(q, J=7Hz, 2H),
6.84(brs, 1H), 7.13(t, J=10Hz, 1H), 8.39(m, 3H)

実施例2

1- (6-tert-ブチルアミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-6-フルオロ-8-メチル-7-ニトロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルエステルの合成：

2, 5-ジフルオロ-3-メチル-4-ニトロベンゾイル酢酸エチルエステル6.0gに無水酢酸13.7g及びオルトキ酸トリエチル5.1gを加え、3時間加熱還流した。室温に戻した後、過剰の試薬を減圧下留去した。更にトルエンを加えて共沸した。残渣の3分の1の量にエタノール10mgを加え、2-アミノ-6-tert-ブチルアミノ-3, 5-ピリジン1.4gのエタノール10mℓ溶液を滴下し、室温で20分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、茶色油状物を得た。得られた化合物と炭酸カリウム970mgをN, N-ジメチルホルムアミド10mℓ溶液に加え、70°Cで3時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル：ヘキサン=1：4）に付し、標記化合物260mgを淡黄色粉末として得た。

融点：194-197 °C

¹H-NMR(CDC_l₃) δ：

1.41(m, 12H), 1.86(s, 3H), 4.41(q, J=7Hz, 2H), 4.78(brs, 1H),
7.26(t, J=9Hz, 1H), 8.28(d, J=9Hz, 1H), 8.59(s, 1H)

実施例3

7-ベンジルアミノ-1-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2,4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルエステルの合成：

N-メチルピロリジン800mgとN,N-ジメチルホルムアミド20mlの溶液に、ベンジルアミン750mg及び1-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2,4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルエステル4200mgを加え、80°Cで一晩攪拌した。室温に戻した後、酢酸エチル100mlを加え、水100mlで3回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；クロロホルム）に付し、標記化合物3200mgをアモルファスとして得た。

¹H-NMR(CDC_l₃) δ：

1.39(t, J=7Hz, 3H), 1.51(s, 9H), 4.37(q, J=7Hz, 2H), 4.69(s, 2H),
4.88(brs, 1H), 7.02(t, J=10Hz, 1H), 7.30(m, 5H), 8.11(d, J=14Hz, 1H),
8.24(s, 1H), 8.26(m, 1H)

実施例4

7-アジド-1-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2,4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルエステルの合成：

1-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルエステル 1545mgとアジ化ナトリウム 230mgをN, N-ジメチルホルムアミド 20mlに加え、60°Cで一晩攪拌した。室温に戻した後、酢酸エチル 100mlを加え水 100mlで3回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、標記化合物 1280mgをアモルファスとして得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ :

1.39(t, J=7Hz, 3H), 1.51(s, 9H), 4.38(q, J=7Hz, 2H), 6.80(s, 1H),
7.04(t, J=9Hz, 1H), 8.28(m, 2H), 8.30(d, J=13Hz, 1H)

実施例 5

7-アジド-8-プロモ-1-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルエステルの合成：

8-プロモ-1-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルエステル 1000mgとアジ化ナトリウム 180mgをN, N-ジメチルホルムアミド 20mlに加え、60°Cで一晩攪拌した。室温に戻した後、酢酸エチル 100mlを加え、水 100mlで3回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、標記化合物 428mgをアモルファスとして得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ :

1.39(t, J=7Hz, 3H), 1.51(s, 9H), 4.38(q, J=7Hz, 2H), 6.82(s, 1H),
7.04(t, J=10Hz, 1H), 8.26(m, 1H), 8.29(d, J=11Hz, 1H), 8.36(s, 1H)

実施例 6

7-アミノ-1-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 4-ジフ

ルオロフェニル) - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチルエステルの合成 :

1 - (5 - *tert* - プトキシカルボニルアミノ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 7 - ニトロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル 200 mg に酢酸 5 ml 及び鉄粉 180 mg を加え、80°C で 20 分攪拌した。反応液中の触媒をセライトで濾去した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 : 酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4) に付し、標記化合物 170 mg を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ :

1.41 (t, J=7Hz, 3H), 1.51 (s, 9H), 1.69 (s, 3H), 4.20 (brs, 2H),
4.41 (q, J=7Hz, 2H), 6.78 (brs, 1H), 7.09 (t, J=9Hz, 1H),
8.08 (d, J=10Hz, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.29 (s, 1H)

実施例 7

7 - アミノ - 1 - (6 - *tert* - プチルアミノ - 3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチルエステルの合成 :

1 - (6 - *tert* - プチルアミノ - 3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 7 - ニトロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル 200 mg に酢酸 5 ml 及び鉄粉 180 mg を加え、80°C で 20 分攪拌した。反応液中の触媒をセライトで濾去した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 : 酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4) に付し、標記化合物 190 mg を油状物として得た。

実施例 8

7 - アミノ - 1 - (5 - *tert* - プトキシカルボニルアミノ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) - 8 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ

キノリン-3-カルボン酸エチルエステルの合成：

7-ベンジルアミノ-1-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルエステル3. 2 gを、1, 2-ジクロロエタン40 mlに溶かした。この溶液に20%水酸化パラジウム300 mgの酢酸懸濁液10 mlを加え、水素雰囲気下60°Cで一晩攪拌した。さらに20%水酸化パラジウム100 mgの酢酸懸濁液4 mlを加え、一晩同じ温度で攪拌した。室温に戻した後、水酸化パラジウムを濾去した。溶媒を減圧下留去した後、残渣にジイソプロピルエーテルを加えて固体を濾取し、標記化合物2. 5 gをアモルファスとして得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ :

1.39(t, J=7Hz, 3H), 1.51(s, 9H), 4.38(q, J=7Hz, 2H), 4.72(s, 2H),
6.80(s, 1H), 7.04(t, J=9Hz, 1H), 8.15(d, J=11Hz, 1H), 8.25(s, 1H),
8.30(m, 1H)

実施例9

7-アミノ-1-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルエステルの合成：

7-アジド-1-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルエステル1. 0 gをメタノール15 mlに溶かした。この溶液に20%水酸化パラジウム200 mgの酢酸懸濁液4 mlを加え、水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。水酸化パラジウムを濾去した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液；クロロホルム)に付し、標記化合物850 mgを無色粉末として得た。

融点：143-150 °C

¹H-NMR(CDC₆) δ :

1.39(t, J=7Hz, 3H), 1.51(s, 9H), 4.38(q, J=7Hz, 2H), 4.72(s, 2H),
6.80(s, 1H), 7.04(t, J=9Hz, 1H), 8.15(d, J=11Hz, 1H), 8.25(s, 1H),
8.30(m, 1H)

実施例 1.0

7-アミノ-8-ブロモ-1-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-6-フルオロー-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルエステルの合成 :

7-アジド-8-ブロモ-1-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-6-フルオロー-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルエステル 650mgをメタノール 20mℓに溶かした。この溶液に 20% 水酸化パラジウム 100mg の酢酸懸濁液 3mℓを加え、水素雰囲気下、室温で 3 時間攪拌した。水酸化パラジウムを濾去した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；クロロホルム）に付し、標記化合物 423mg を茶褐色アモルファスとして得た。

¹H-NMR(CDC₆) δ :

1.39(t, J=7Hz, 3H), 1.51(s, 9H), 4.38(q, J=7Hz, 2H), 4.89(s, 2H),
6.80(s, 1H), 7.05(t, J=9Hz, 1H), 8.19(d, J=11Hz, 1H), 8.28(s, 1H)

実施例 1.1

7-アミノ-1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6-フルオロー-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成 :

7-アミノ-1-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6-フルオロー-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルエステルを、酢酸 10mℓ 及び 2 規定塩酸 8mℓ の混液に溶解し、100°Cで 2 時間攪拌した。室温に戻した後、溶媒を減圧下留去

した。残渣をエタノールで洗浄した後、N, N-ジメチルホルムアミド3mlに溶かし、さらにエタノール3mlを加えて室温で一晩放置した。析出してきた結晶を濾取した後、エタノールでさらに洗浄し、標記化合物740mgを無色結晶として得た。

融点：>270°C (分解)

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

7.00(m, 3H), 7.39(t, J=10Hz, 1H), 7.96(d, J=11Hz, 1H), 8.46(s, 1H)

実施例1 2

7-アミノ-1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-8-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

7-アミノ-1-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-8-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルエステル170mgに濃塩酸2mlを加え、5時間加熱還流した。室温に戻した後、水2mlを加えた。析出した固体を濾取した後、水、エタノール及びジエチルエーテルで順次洗浄し、標記化合物68mgを淡黄色粉末として得た。

融点：>276°C (分解)

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

1.65(s, 3H), 6.49(brs, 2H), 6.97(t, J=9Hz, 1H), 7.44(t, J=10Hz, 1H),
7.84(d, J=11Hz, 1H), 8.45(s, 1H)

実施例1 3

7-アミノ-1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-6-フルオロ-8-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

7-アミノ-1-(6-tert-ブチルアミノ-3, 5-ジフルオロピリジ

ン-2-イル)-6-フルオロ-8-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルエステルに濃塩酸2mℓを加え、加熱還流下で5時間攪拌した。室温に戻した後、水2mℓを加えて析出した固体を濾取した。固体を水、エタノール及びジエチルエーテルで順次洗浄し、標記化合物7.2mgを淡黄色粉末として得た。

融点：>280°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

1.63(s, 3H), 6.53(brs, 2H), 6.87(brs, 2H), 7.83(d, J=11Hz, 1H),
7.99(t, J=9Hz, 1H), 8.67(s, 1H)

実施例1 4

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6-フルオロ-7-メチルアミノ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

40%メチルアミン水溶液100mgと1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸100mgをピリジン2mℓに加え、室温で2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣にエタノールを加えて一晩放置した。析出してきた固体を濾取し、標記化合物4.0mgを無色粉末として得た。

融点：170-173°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

3.13(m, 3H), 5.45(s, 2H), 6.66(s, 1H), 6.97(dd, J=8Hz, J=9Hz, 1H),
7.38(t, J=10Hz, 1H), 7.96(d, J=14Hz, 1H), 8.45(s, 1H)

実施例1 5

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-プロモ-6-フルオロ-7-メチルアミノ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

40%メチルアミン水溶液150mgと1-(5-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル)-8-ブロモ-6,7-ジフルオロー-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸150mgをピリジン3mlに加え、室温で2時間搅拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣にエタノール及びジエチルエーテルの混液を加えて固体を濾取し、標記化合物40mgを茶色粉末として得た。

融点：181-185 °C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

3.21(m, 3H), 5.49(s, 2H), 6.50(m, 2H), 6.90(m, 1H), 7.38(m, 1H),
7.99(d, J=15Hz, 1H), 8.45(s, 1H)

実施例 1 6

1-(5-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル)-6-フルオロー-8-メチル-7-メチルアミノ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

1-(5-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル)-6,7-ジフルオロー-8-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸100mgにピリジン200mg、40%メチルアミン水溶液250mgを加え、70°Cで一晩加熱搅拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣にエタノール2ml及び酢酸1滴を加えて搅拌した後、析出した固体を濾取した。エタノール及びジエチルエーテルで順次洗浄し、標記化合物51mgを淡褐色粉末として得た。

融点：225-228 °C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

1.86(s, 3H), 3.02(m, 3H), 5.49(brs, 2H), 6.09(brs, 1H),
6.95(t, J=9Hz, 1H), 7.44(t, J=11Hz, 1H), 7.83(d, J=14Hz, 1H), 8.47(s, 1H)

実施例 1 7

1-(5-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル)-6-フルオロー-7-メチルアミノ-8-ニトロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン

酸メチルアミン塩の合成：

1-(5-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル)-6,7-ジフルオロ-8-ニトロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 200mg及び40%メチルアミン水溶液172mgをピリジン1mlに加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣にエタノールを加えて固体を濾取し、エタノール及びジエチルエーテルで順次洗浄した。標記化合物122mgを橙色粉末として得た。

融点：270-274 °C (分解)

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

2.33(s, 3H), 2.97(m, 3H), 5.36(s, 2H), 6.74(t, J=9Hz, 1H),
7.31(t, J=11Hz, 1H), 7.95(d, J=14Hz, 1H), 8.06(s, 1H)

実施例 1 8

1-(5-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-5-メチル-7-メチルアミノ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

1-(5-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル)-6,7-ジフルオロ-5-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 200mg及び40%メチルアミン水溶液210mgをピリジン1mlに加え、60°Cで一晩加熱攪拌した。放冷後、溶媒を減圧下留去し、残渣にエタノールを加えて固体を濾取し、エタノール及びジエチルエーテルで順次洗浄した。標記化合物115mgを無色粉末として得た。

融点：>270°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

2.59(s, 3H), 2.76(s, 3H), 5.53(s, 2H), 5.81(d, J=8Hz, 1H), 7.01(m, 1H),
7.12(brs, 1H), 7.50(t, J=10Hz, 1H), 8.54(s, 1H)

実施例 1 9

1-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-8-クロロ-6-フルオロ-7-メチルアミノ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

40%メチルアミン水溶液100mgと1-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸100mgをピリジン2mlに加え、室温で2時間搅拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣にエタノールを加え、固体を濾取し、標記化合物46mgを淡黄色結晶として得た。

融点：273°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

3.16(m, 3H), 5.79(s, 2H), 6.67(brs, 1H), 7.02(d, J=9Hz, 1H),
7.48(d, J=11Hz, 1H), 7.97(d, J=14Hz, 1H), 8.36(s, 1H)

実施例2 0

1-(5-アミノ-2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-8-クロロ-6-フルオロ-7-メチルアミノ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

40%メチルアミン水溶液60mgと1-(5-アミノ-2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸60mgをピリジン2mlに加え、室温で2時間搅拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣にエタノール及びジエチルエーテルの混液を加え、固体を濾取し、標記化合物46mgを淡褐色粉末として得た。

融点：>280°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

3.46(m, 3H), 6.14(s, 2H), 6.99(brs, 1H), 7.37(d, J=8Hz, 1H),
7.89(d, J=11Hz, 1H), 8.30(d, J=14Hz, 1H), 8.65(s, 1H)

実施例2 1

1-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-8-クロロ-6-フルオロ-7-メチルアミノ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

40%メチルアミン水溶液100mgと1-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸100mgをピリジン2mlに加え、室温で2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣にエタノールとジエチルエーテルの混液を加えて一晩放置した。析出してきた固体を濾取し、標記化合物63mgを無色結晶として得た。

融点：239°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ：

1.84(s, 3H), 3.13(m, 3H), 5.37(s, 2H), 6.60(m, 1H), 6.79(m, 1H),
7.08(d, J=13Hz, 1H), 7.97(d, J=14Hz, 1H), 8.28(s, 1H)

実施例2 2

8-クロロ-6-フルオロ-1-(2, 4-ジフルオロ-5-メチルアミノフェニル)-7-メチルアミノ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸メチルアミン塩の合成：

8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(2, 4-ジフルオロ-5-メチルアミノフェニル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸200mg及び40%メチルアミン水溶液220mgを600mgのピリジンに加え、5時間室温で攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣に1mlのエタノールを加え、30分間攪拌した。析出物を濾取し、エタノール及びジイソプロピルエーテルで順次洗浄し、標記化合物92mgを無色粉末として得た。

融点：255-258°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ：

2.67(d, J=5Hz, 3H), 3.09(m, 3H), 5.86(m, 1H), 6.34(brs, 1H),

6.91(t, J=8Hz, 1H), 7.37(t, J=11Hz, 1H), 7.89(d, J=14Hz, 1H),
8.23(s, 1H)

実施例 2 3

8-クロロ-6-フルオロ-1-(2,4-ジフルオロ-3-メチルアミノフェニル)-7-メチルアミノ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

8-クロロ-6,7-ジフルオロ-1-(2,4-ジフルオロ-3-メチルアミノフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 120mg及び40%メチルアミン水溶液120mgを500mgのピリジンに加え、3時間室温で攪拌した。1mlのエタノールを加え、2時間攪拌した。析出物を濾取し、エタノール及びジイソプロピルエーテルで順次洗浄し、標記化合物193mgを無色粉末として得た。

融点：245-248°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

2.92(t, J=2Hz, 3H), 3.13(dd, J=5Hz, J=8Hz, 3H), 5.66(m, 1H),
6.63(brs, 1H), 6.95(m, 1H), 7.12(t, J=10Hz, 1H), 7.96(d, J=14Hz, 1H),
8.47(s, 1H)

実施例 2 4

7-(2-アミノエチル)アミノ-1-(5-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

1-(5-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸100mg、エチレンジアミン16mg及びトリエチルアミン70mgをアセトニトリル5mlに加え、2時間加熱還流した。放冷後、析出物を濾取した。エタノール及びジエチルエーテルで順次洗浄し、標記化合物72mgを淡黄色粉末として得た。

融点：204-210°C (分解)

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

2.80(brs, 2H), 3.53(brs, 2H), 5.44(s, 2H), 6.96(t, J=9Hz, 1H),
7.37(t, J=10Hz, 1H), 7.96(d, J=13Hz, 1H), 8.43(s, 1H)

実施例 2 5

1-(5-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-7-シクロプロピルアミノ-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

シクロプロピルアミン 50 mg と 1-(5-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 150 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 2 mL に 加え、60°C で 2 時間攪拌した。室温に戻した後、減圧下溶媒を留去した。残渣にエタノール 2 mL を 加えて析出してきた固体を濾取し、標記化合物 80 mg を 淡黄色粉末として得た。

融点：141-143°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

0.97(m, 2H), 1.05(m, 2H), 3.35(m, 1H), 5.77(s, 2H), 7.01(s, 1H),
7.29(dd, J=8Hz, J=9Hz, 1H), 7.71(t, J=10Hz, 1H), 8.34(d, J=13Hz, 1H),
8.81(s, 1H)

実施例 2 6

1-(5-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-7-ジメチルアミノ-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸塩酸塩の合成：

1-(5-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 100 mg、ジメチルアミン塩酸塩 94 mg 及び トリエチルアミン 140 mg を アセトニトリル

10mℓに加え、60°Cで一晩加熱攪拌した。放冷後、溶媒を減圧下留去し、残渣にエタノール及び濃塩酸を加えて再び減圧濃縮した。残渣にエタノールを加えて固体を濾取し、エタノール及びジエチルエーテルで順次洗浄し、標記化合物70mgを黄色粉末として得た。

融点：228-235°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ：

2.93(s, 3H), 2.94(s, 3H), 7.09(m, 1H), 7.43(t, J=10Hz, 1H),
8.04(d, J=12Hz, 1H), 8.59(s, 1H)

実施例27

1-(5-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-7-メチルアミノ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸の合成：

40%メチルアミン水溶液150mgと1-(5-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸150mgをピリジン2mℓに加え、室温で2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣にエタノールを加えて析出してきた固体を濾取し、標記化合物40mgを無色結晶として得た。

融点：>270°C (分解)

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ：

2.67(d, J=4Hz, 3H), 5.37(s, 2H), 6.98(t, J=8Hz, 1H),
7.37(t, J=10Hz, 1H), 7.99(d, J=11Hz, 1H), 8.36(brs, 1H), 8.68(s, 1H)

実施例28

1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-7-メチルアミノ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-

6, 7-ジフルオロー-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 200mg、40%メチルアミン水溶液220mgを820mgのピリジンに加え、2時間室温で攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に2mlのエタノールを加えた。析出物を濾取し、エタノール及びジイソプロピルエーテルで順次洗浄し、標記化合物182mgを無色粉末として得た。

融点：251-253°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

3.13(dd, J=5Hz, J=8Hz, 3H), 6.71(brs, 1H), 6.77(brs, 2H),
7.94(d, J=14Hz, 1H), 7.96(t, J=9Hz, 1H), 8.70(s, 1H)

実施例29

1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-6, 8-ジフルオロー-7-メチルアミノ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-6, 7, 8-トリフルオロー-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸60mg及び40%メチルアミン水溶液110mgを1160mgのピリジンに加え、16時間40°Cで攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に1mlのエタノールを加えた。析出物を濾取し、エタノール及びジイソプロピルエーテルで順次洗浄し、標記化合物5.8mgを無色粉末として得た。

融点：270-273°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

2.98(brd, J=4Hz, 3H), 6.76(brs, 1H), 6.80(brs, 2H), 6.95(m, 1H),
7.80(d, J=13Hz, 1H), 8.01(t, J=10Hz, 1H), 8.76(s, 1H)

実施例30

1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-ブロモ-6-フルオロー-7-メチルアミノ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3

－カルボン酸の合成：

1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-プロモ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 200mg及び40%メチルアミン水溶液230mgを620mgのピリジンに加え、2時間室温で攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に2mlのエタノールを加えた。析出物を濾取し、エタノール及びジイソプロピルエーテルで順次洗浄し、標記化合物103mgを無色粉末として得た。

融点：205-208°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

3.14(dd, J=5Hz, J=8Hz, 3H), 6.51(m, 1H), 6.77(brs, 2H), 7.94(t, J=9Hz, 1H),
7.97(d, J=14Hz, 1H), 8.69(s, 1H)

実施例 3 1

5-アミノ-1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-7-メチルアミノ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

5-アミノ-1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 23mg及び40%メチルアミン水溶液60mgを240mgのピリジンに加え、20時間室温で攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に0.5mlのエタノールを加えた。析出物を濾取し、エタノール及びジイソプロピルエーテルで順次洗浄し、標記化合物6mgを黄色粉末として得た。

融点：250-253°C (分解)

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

3.09(dd, J=5Hz, J=8Hz, 3H), 6.26(m, 1H), 6.72(brs, 2H), 7.57(brs, 1H),
7.90(t, J=10Hz, 1H), 8.47(s, 1H)

実施例 3 2

1-(6-アミノ-3-フルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-7-メチルアミノ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

1-(6-アミノ-3-フルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸4.5mg及び4.0%メチルアミン水溶液5.0mgを20.0mgのピリジンに加え、5時間室温で攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に0.5mlのエタノールを加えた。析出物を濾取し、エタノール及びジイソプロピルエーテルで順次洗浄し、標記化合物1.82mgを黄色粉末として得た。

融点：237-242°C (分解)

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ：

3.13(m, 3H), 6.48(brs, 2H), 6.67(m+brs, 2H), 7.62(t, J=9Hz, 1H),
7.95(d, J=14Hz, 1H), 8.65(s, 1H)

参考例 4

2, 4-ジフルオロ-5-ニトロベンゾイル酢酸エチルエステルの合成：

2, 4-ジフルオロ-5-ニトロ安息香酸5.0gをジクロロメタン2.5ml及びN, N-ジメチルホルムアミド0.5mlに溶解した。ここに塩化オキサリル5.6mlを滴下し、室温で19時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去した。乾燥テトラヒドロフランで3回共沸した。残渣をテトラヒドロフラン1.0mlに溶解した。これをA液とする。マグネシウム6.10mgをエタノール1mlに加えて四塩化炭素0.2mlを加えた。反応が始めたらマロン酸エチルエステル4.0gのテトラヒドロフラン1.0ml及びエタノール1.5ml溶液を滴下した。その後、4時間加熱還流下に攪拌した。冷後、この溶液をA液に-70°Cで滴下した。ゆっくり室温まで温度を上げた。溶媒を減圧下に留去した。残渣をクロロホルム5.0mlで抽出し3規定塩酸で洗浄した。溶媒を減圧下に留去した。残渣に水5.0ml及びp-トルエンスルホン酸一水和物0.5gを加え、加熱還流下に30時間攪拌した。ク

クロロホルム 50 ml で抽出し、乾燥後に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；クロロホルム）に付し、標記化合物 4. 5 g を黄色油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ :

1.25-1.45(m, 3H), 4.20-4.45(m, 2H), 5.87(s),
7.16(dd, J=8Hz, 11Hz, 1H), 8.72(dd, J=8Hz, 9Hz, 1H)

参考例 5

2, 3, 4-トリフルオロ-5-ニトロ安息香酸の合成：

2, 3, 4-トリフルオロ安息香酸 2. 5 g を濃硫酸 15 ml に溶解した。氷冷下に硝酸カリウム 1. 62 g を加えた。その後室温まで昇温させて 2 日間攪拌した。反応液を氷水 300 ml にあけた。エーテル 200 ml で抽出した。有機層は乾燥後に留去した。残渣にヘキサンを加えて濾取した。標記化合物 3. 06 g を淡黄色粉末として得た。

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

8.40-8.47(m, 1H)

参考例 6

2, 3, 4-トリフルオロ-5-ニトロベンゾイル酢酸エチルエステルの合成：

2, 3, 4-トリフルオロ-5-ニトロ安息香酸 3. 0 g をジクロロメタン 20 ml 及び N, N-ジメチルホルムアミド 0. 3 ml に溶解した。ここに塩化オキサリル 3 ml を滴下し、室温で 15 時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去した。乾燥テトラヒドロフランで 3 回共沸した。残渣をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解した。これを A 液とする。マグネシウム 336 mg をエタノール 1 ml に加えて四塩化炭素 0. 1 ml を加えた。反応が始ったらマロン酸エチルエステル 2. 25 g のテトラヒドロフラン 10 ml 及びエタノール 0. 5 ml 溶液を滴下した。その後 4 時間加熱還流下に攪拌した。この溶液を A 液に -70 °C で滴下した。ゆっくり室温ま

で温度を上げた。溶媒を減圧下に留去した。残渣をクロロホルム 5.0 ml で抽出し、3 規定塩酸で洗浄した。溶媒を減圧下に留去した。残渣に水 3.0 ml 及び p-トルエンスルホン酸一水和物 0.3 g を加え、加熱還流下に 3.5 時間攪拌した。クロロホルム 5.0 ml で抽出し、乾燥後に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 8）に付し、標記化合物 1. 4 g を黄色油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ :

1.20-1.40(m, 3H), 4.15-4.35(m, 2H), 5.88(s), 8.45-8.65(m, 1H)

参考例 7

3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロ-6-メチル安息香酸の合成：
 ジイソプロピルアミン 3.6 ml のテトラヒドロフラン 1.5 ml 溶液に、窒素気流下、-65°C で 1.69 M n-ブチルリチウム/n-ヘキサン溶液 1.4 ml を滴下し、同温で 15 分間攪拌した。3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロ安息香酸 2.1 g のテトラヒドロフラン 1.5 ml 溶液を -60°C で滴下し、同温で 15 分間攪拌した。ヨウ化メチル 1.9 ml を -70°C で滴下し、同温で 30 分間、室温で 30 分間攪拌した。ジエチルエーテル、水を加えて分液し、水層を分取した。水層に 1.2 規定塩酸を加えて酸性にしたのち、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して、標記化合物 2. 3 g を油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ :

2.43(d, J=3Hz, 3H)

参考例 8

3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロ-6-メチルベンゾイル酢酸エチルエステルの合成：

マグネシウム 240 mg、エタノール 1 ml 及び四塩化炭素 0.1 ml を三颈フラスコ中、室温で攪拌し、活性化したところへ、マロン酸エチル 1.5 ml のテトラヒ

ドロフラン 8 ml 溶液をゆっくりと滴下し、80 °Cで4時間攪拌した。反応液を放冷後、-40 °Cに冷却した。3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロー-6-メチル安息香酸 2 g の塩化メチレン 5 ml 溶液に、塩化オキサリル 0.8 ml 及び N, N-ジメチルホルムアミド 1 滴を加えて、室温で 3.5 時間攪拌し、反応液の溶媒、試薬を留去した。トルエンを加えて共沸させ、残渣をテトラヒドロフラン 5 ml に溶解させ、先の反応液中に-40 °Cでゆっくりと滴下した。滴下後、室温に戻して一晩攪拌し、反応液の溶媒を留去した。残渣に 1.2 規定塩酸 2 ml を加え、pH 2 付近とし、クロロホルムで抽出し、溶媒を留去した。残渣に水 10 ml 及び p-トルエンスルホン酸一水和物 100 mg を加え、加熱還流下 4.5 時間攪拌した。反応液を放冷後、クロロホルムで抽出し、水で洗い、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル、ヘキサン 1:10 の溶出部から、標記化合物 600 mg を淡黄色油状として得た。

参考例 9

5-ブロモ-2-フルオロー-4-ニトロトルエンの合成：

5-ブロモ-2-フルオロトルエン 7.65 g を濃硫酸 40 ml に加え、硝酸カリウム 4.2 g を-20 °Cで少しづつ添加した。室温に戻し、3日間攪拌し、氷水中に注入した。酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。標記化合物 9.9 g を淡黄色油状物として得た。

1H -NMR(CDCl₃) δ :

2.38(s, 3H), 7.57-7.68(m, 2H)

参考例 10

2-ブロモ-5-フルオロー-4-メチルアニリンの合成：

5-ブロモ-2-フルオロー-4-ニトロトルエン 9.7 g の酢酸 30 ml 溶液に鉄粉 1.8.5 g を加え、70 °Cで3時間攪拌した。触媒をセライトで濾去し、クロロホルムで洗浄し、濾液の溶媒等を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラ

ムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出させ、標記化合物7. 9 gを赤色油状物として得た。

¹H-NMR(CDC_l₃) δ :

2.13(s, 3H), 6.46(d, J=11Hz, 1H), 7.20(d, J=8Hz, 1H)

参考例 1 1

5-ブロモ-4-クロロ-2-フルオロトルエンの合成 :

塩化第二銅 6 g 及び亜硝酸ブチル 4. 8 g をアセトニトリル 1 6 mL中に加え、60°Cで10分間攪拌した。2-ブロモ-5-フルオロ-4-メチルアニリン 7. 6 g のアセトニトリル 3 0 mL溶液を同温で滴下後、同温で30分間攪拌した。放冷後、2規定塩酸を加えて酸性とし、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサンで溶出させ、標記化合物5. 6 g を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR(CDC_l₃) δ :

2.24(s, 3H), 7.14(d, J=9Hz, 1H), 7.43(d, J=8Hz, 1H)

参考例 1 2

2-クロロ-4-フルオロ-5-メチル安息香酸の合成 :

5-ブロモ-4-クロロ-2-フルオロトルエン 5. 6 g の無水ジエチルエーテル 1 0.0 mL溶液に、窒素気流下、-70°Cでn-ブチルリチウム (1. 69 M n-ヘキサン溶液) 1.6. 2 mLを滴下し、同温で1時間攪拌した。炭酸ガスを-70°Cで30分間吹き込み、室温に戻し、2日間攪拌した。ジエチルエーテル、水を加えて分液し、水層を分取した。水層に濃塩酸を加えて酸性とし、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、標記化合物3. 3 g を黄色固体として得た。

¹H-NMR(CDC_l₃) δ :

2.30(s, 3H), 7.17(d, J=9Hz, 1H), 7.93(d, J=8Hz, 1H)

参考例 1 3

2-クロロ-4-フルオロ-5-メチルベンゾイル酢酸エチルエステルの合成：

マグネシウム 110 mg、エタノール 2 ml 及び四塩化炭素 0.2 ml を室温で攪拌し、活性化したところへ、マロン酸エチル 0.7 ml のテトラヒドロフラン 6 ml 溶液を滴下し、80°C で 4 時間攪拌した。放冷後、-40°C に冷却した。2-クロロ-4-フルオロ-5-メチル安息香酸 800 mg の塩化メチレン 2 ml 溶液に、塩化オキサリル 0.4 ml 及び N, N-ジメチルホルムアミド 1 滴を加え、室温で 3.5 時間攪拌し、溶媒等を留去した。トルエンを加えて共沸し、残渣をテトラヒドロフラン 5 ml に溶解し、先の反応液中に -40°C で滴下した。滴下後、室温に戻して一晩攪拌し、溶媒を留去した。残渣に 1.2 規定塩酸 1 ml を加え、pH 2 付近とし、クロロホルムで抽出し、溶媒を留去した。残渣に水 10 ml 及び p-トルエンスルホン酸一水和物 50 mg を加え、加熱還流下、4 時間攪拌した。放冷後、クロロホルムで抽出し、水で洗い、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、標記化合物 1.0 g を淡黄色油状物として得た。

参考例 1 4

2-クロロ-4-フルオロ-5-メチル-3-ニトロ安息香酸の合成：

2-クロロ-4-フルオロ-5-メチル安息香酸 2.0 g を、濃硫酸 20 ml に加えて溶解し、氷冷下で硝酸カリウム 1.07 g を少しづつ加えた。添加後、室温に戻して一晩攪拌した。氷水中に注入し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して、赤褐色油状物 2.25 g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ :

2.40(d, J=2Hz, 3H), 8.05(d, J=8Hz, 1H)

参考例 1 5

2-クロロ-4-フルオロ-5-メチル-3-ニトロベンゾイル酢酸エチルエ

ステルの合成：

マグネシウム 115 mg、エタノール 1 ml 及び四塩化炭素 0.1 ml を室温で攪拌し、活性化したところへ、マロン酸エチル 0.69 ml のテトラヒドロフラン 5 ml 溶液を滴下し、80°Cで3時間攪拌した。放冷後、-40°Cに冷却した。2-クロロロ-4-フルオロ-5-メチル-3-ニトロ安息香酸 1.0 g の塩化メチレン 1.0 ml 溶液に、塩化オキサリル 650 mg 及び N, N-ジメチルホルムアミド 1 滴を加え、室温で一晩攪拌し、溶媒等を留去した。トルエンを加えて共沸し、残渣をテトラヒドロフラン 5 ml に溶解し、先の反応液中に -40°C で滴下した。滴下後、室温に戻して一晩攪拌し、溶媒を留去した。残渣に 1.2 規定塩酸 1 ml を加え、pH 2 付近とし、クロロホルムで抽出し、溶媒を留去した。残渣に水 1.0 ml 及び p-トルエンスルホン酸一水和物 50 mg を加え、加熱還流下 1 時間攪拌した。放冷後、クロロホルムで抽出し、水で洗い、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 10 の溶出部より、標記化合物 630 mg を淡黄色油状物として得た。

参考例 1 6

2-フルオロ-5-メトキシ-3-メチル-4-ニトロ安息香酸の合成：

メチル 2, 5-ジフルオロ-3-メチル-4-ニトロ安息香酸エステル 1.0 g のアセトニトリル 5 ml 溶液に、氷冷下ナトリウムメトキシド (28% メタノール溶液) 1.66 g を加え、0°Cで1時間、50°Cで2時間攪拌した。更に室温で1晩攪拌し、反応液を氷水中に注ぎ、クエン酸で酸性とし、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にジエチルエーテルを加え不溶物を濾去した。濾液を減圧下濃縮し、標記化合物 1.1 g を得た。

参考例 1 7

2-フルオロ-5-メトキシ-3-メチル-4-ニトロベンゾイル酢酸エチル

エステルの合成：

マグネシウム 150 mg、エタノール 1 ml 及び四塩化炭素 0.05 ml を室温で攪拌し、活性化したところへ、マロン酸エチル 1.0 ml のテトラヒドロフラン 6 ml 溶液を滴下し、80°Cで4時間攪拌した。放冷後、-40°Cに冷却した。2-フルオロ-5-メトキシ-3-メチル-4-ニトロ安息香酸 1.4 g の塩化メチレン 5 ml 溶液に、塩化オキサリル 0.5 ml 及び N, N-ジメチルホルムアミド 1 滴を加え、室温で3時間攪拌し、反応液の溶媒等を留去した。トルエンを加えて共沸し、残渣をテトラヒドロフラン 5 ml に溶解し、先の反応液中に -40°C で滴下した。滴下後、室温に戻して一晩攪拌し、溶媒を留去した。残渣に 12 規定塩酸 3 ml を加え、pH 2 付近とし、クロロホルムで抽出し、溶媒を留去した。残渣に水 10 ml、p-トルエンスルホン酸一水和物 80 mg を加え、加熱還流下 5 時間攪拌した。放冷後、クロロホルムで抽出し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 10 の溶出部より、標記化合物 240 mg を淡黄色油状物として得た。

参考例 18

エチル 6, 7-ジフルオロ-1-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-8-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成：

1. 4 g の 4-フルオロ-3-メトキシアニリンを、2. 6 g の 2, 4, 5-トリフルオロ-3-メチルベンゾイル酢酸エチルエステルから常法によって作成した 3-エトキシ-2-(2, 4, 5-トリフルオロ-3-メチルベンゾイル)アクリル酸エチルエステルを溶かしたクロロホルム溶液 10 ml に加えた。減圧下に濃縮し、残渣に、3. 0 g の 無水炭酸カリウム及び 7 ml の N, N-ジメチルホルムアミドを加え、90°Cで 15 分間攪拌した。放冷し、100 ml のクロロホルムと 250 ml の蒸留水を加えて分液、次いでクロロホルム層を、250 ml の蒸留

水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。析出物をエタノールに分散して濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗い、標記化合物2. 59gを無色粉末として得た。

融点：273-277°C

¹H-NMR(CDC_l₃) δ :

1.40(t, J=7Hz, 3H), 1.76(d, J=3Hz, 3H), 3.94(s, 3H), 4.39(q, J=7Hz, 2H),
6.97(m, 2H), 7.25(dd, J=8Hz, 10Hz, 1H), 8.23(t, J=9Hz, 1H), 8.43(s, 1H)

参考例19

エチル (2, 4-ジフルオロー-5-メトキシフェニル)-6, 7-ジフルオロ-8-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成：

2. 4gの2, 4-ジフルオロー-5-メトキシアニリン臭化水素酸塩を1. 2gのトリエチルアミンとともに、2. 6gの2, 4, 5-トリフルオロー-3-メチルベンゾイル酢酸エチルエステルから常法によって作成した3-エトキシ-2-(2, 4, 5-トリフルオロー-3-メチルベンゾイル)アクリル酸エチルエステルを溶かしたクロロホルム溶液10mlに加えた。減圧下に濃縮し、残渣に、3. 7gの無水炭酸カリウムと15mlのN, N-ジメチルホルムアミドを加え、90°Cで15分間攪拌した。放冷し、60mlのクロロホルムと300mlの蒸留水を加えて分液、次いでクロロホルム層を、300mlの蒸留水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。析出物をエタノールに分散して濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗い、標記化合物2. 96gを無色粉末として得た。

融点：262-264°C

¹H-NMR(CDC_l₃) δ :

1.38(t, J=7Hz, 3H), 1.80(d, J=3Hz, 3H), 3.96(s, 3H), 4.36(q, J=7Hz, 2H),
7.12(t, J=10Hz, 1H), 7.17(t, J=8Hz, 1H), 8.16(t, J=9Hz, 1H), 8.30(s, 1H)

参考例 2 0

エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-[3, 5-ジフルオロ-6-(2-ヒドロキシエチルアミノ)ピリジン-2-イル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成：

1. 5 g の 2-アミノ-3, 5, 6-トリフルオロピリジン及び 1. 8 g の エタノールアミンを 5 ml の N-メチルピロリドンに加え、140°C で 22 時間反応させた。放冷し、クロロホルム 50 ml と 蒸留水 50 ml を加えて分液、水層を 20 ml の クロロホルムで再抽出した。クロロホルム層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。この残渣を、2. 25 g の 3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル酢酸エチルエステルから常法によって作成した 3-エトキシ-2-(3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル)アクリル酸エチルエステルを溶かした クロロホルム溶液 8 ml に加え、減圧下に濃縮した。残渣に、2 g の 無水炭酸カリウム及び 2 ml の N, N-ジメチルホルムアミドを加え、90°C で 15 分間攪拌した。放冷し、60 ml の クロロホルム及び 300 ml の 蒸留水を加えて分液した。クロロホルム層を 300 ml の 蒸留水で 2 回洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣に 6 ml の エタノールを加えて放置した。析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗い、標記化合物 2. 15 g を淡褐色粉末として得た。

融点：163-164°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ :

1.40(t, J=7Hz, 3H), 2.01(t, J=5Hz, 1H), 3.58(m, 2H), 3.82(q, J=5Hz, 2H),
4.40(q, J=7Hz, 2H), 5.33(br, 1H), 7.26(dd, J=8Hz, 9Hz, 1H),
8.31(dd, J=8Hz, 10Hz, 1H), 8.47(s, 1H)

参考例 2 1

エチル 1-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-7-フルオロ-6-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノ

リン-3-カルボキシレートの合成：

2-クロロ-4-フルオロー-5-メチルベンゾイル酢酸エチルエステル 1.0 g に無水酢酸 2.3 g 及びオルトキ酸トリエチル 930 mg を加え、2 時間加熱還流した。放冷後、試薬等を減圧留去し、更にトルエンを加えて共沸した。残渣にクロロホルム 10 mL を加え、N-tert-ブトキシカルボニル-2,4-ジフルオロー-m-フェニレンジアミン 951 mg のクロロホルム 5 mL 溶液を滴下し、室温で 10 分間攪拌した。溶媒を留去し、残渣にヘキサンを加え、濾取し、淡黄色粉末 1.1 g を得た。得られた化合物全量の N, N-ジメチルホルムアミド 3 mL 溶液に、炭酸カリウム 290 mg を加え、室温で 3 時間、70 °C で 5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加え、有機層を分取した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 2 の溶出部より淡黄色粉末の標記化合物 410 mg を得た。

融点：205-207°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ :

1.40(t, J=7Hz, 3H), 1.52(s, 9H), 2.38(s, 3H), 4.39(q, J=7Hz, 2H),
6.53(d, J=10Hz, 1H), 6.86(brs, 1H), 7.17(t, J=10Hz, 1H),
8.31-8.45(m, 3H)

参考例 2 2

エチル 1-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2,4-ジフルオロフェニル)-7-フルオロー-6-メチル-8-ニトロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成：

2-クロロ-4-フルオロー-5-メチル-3-ニトロベンゾイル酢酸エチルエステル 630 mg に無水酢酸 610 mg 及びオルトキ酸トリエチル 450 mg を加え、1.5 時間加熱還流した。放冷後、試薬等を減圧留去し、更にトルエンを加えて共沸した。残渣にクロロホルム 5 mL を加え、N-tert-ブトキシカルボニル

－2, 4-ジフルオロー-*m*-フェニレンジアミン500mgのクロロホルム7ml溶液を滴下し、室温で10分間攪拌した。溶媒を留去した。残渣のN, N-ジメチルホルムアミド3ml溶液に、炭酸カリウム280mgを加え、60°Cで30分間攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加え、有機層を分取した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。析出した固体を濾取し、エタノールで洗浄した。淡黄色粉末の標記化合物470mgを得た。

融点：224-225°C

¹H-NMR(CDC_l₃) δ :

1.39(t, J=7Hz, 3H), 1.51(s, 9H), 2.46(s, 3H), 4.39(q, J=7Hz, 2H),
6.76(brs, 1H), 7.04(t, J=9Hz, 1H), 8.24-8.35(m, 2H), 8.55(d, J=8Hz, 1H)

参考例2 3

エチル 1-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-6-メトキシ-8-メチル-7-ニトロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成：

2-フルオロー-5-メトキシ-3-メチル-4-ニトロベンゾイル酢酸エチルエステル240mgに無水酢酸250mg及びオルトキ酸トリエチル180gを加え、1.5時間加熱還流した。放冷後、試薬等を減圧留去し、更にトルエンを加えて共沸した。残渣にクロロホルム5mlを加え、N-tert-ブトキシカルボニル-2, 4-ジフルオロー-*m*-フェニレンジアミン195mgのクロロホルム5ml溶液を滴下し、室温で20分間攪拌した。反応液の溶媒を留去した。残渣のN, N-ジメチルホルムアミド3ml溶液に、炭酸カリウム110mgを加え、80°Cで40分間攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加え、有機層を分取した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣にエタノールを加え、析出した固体を濾取した。無色粉末の標記化合物235mgを得た。

融点：223-224°C

¹H-NMR(CDC_l₃) δ :

1.41(t, J=7Hz, 3H), 1.51(s, 9H), 1.78(s, 3H), 4.01(s, 3H),
 4.40(q, J=7Hz, 2H), 6.79(brs, 1H), 7.10(t, J=10Hz, 1H), 8.09(s, 1H),
 8.30-8.42(m, 2H)

参考例 2 4

エチル 1-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-7-フルオロ-8-メチル-6-ニトロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成：

2-クロロ-4-フルオロ-3-メチル-5-ニトロベンゾイル酢酸エチルエステル 1.2. 5 g に無水酢酸 4.7 g、オルトキ酸トリエチル 2.0 g を加え、1 時間加熱還流した。放冷後、試薬等を減圧留去し、更にトルエンを加えて共沸した。残渣にクロロホルム 3.0 ml を加え、N-tert-ブトキシカルボニル-2, 4-ジフルオロ-m-フェニレンジアミン 1.0 g のクロロホルム 2.0 ml 溶液を滴下し、室温で 20 分間攪拌した。溶媒を留去した。残渣の N, N-ジメチルホルムアミド 3.0 ml 溶液に炭酸カリウム 5.5 g を加え、80°C で 30 分間攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加え、有機層を分取した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣にエタノールを加え、析出した固体を濾取した。淡黄色粉末の標記化合物 1.1. 3 g を得た。

融点：182-185°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ :

1.40(t, J=7Hz, 3H), 1.52(s, 9H), 1.87(d, J=3Hz, 3H), 4.40(q, J=7Hz, 2H),
 6.92(brs, 1H), 7.15(t, J=9Hz, 1H), 8.30-8.43(m, 2H),
 9.11(d, J=8Hz, 1H)

参考例 2 5

エチル 7-アミノ-1-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-6-メトキシ-8-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成：

エチル 1-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-6-メトキシ-8-メチル-7-ニトロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 200mgに酢酸 2mℓ及び鉄粉 150mgを加え、80°Cで40分間攪拌した。セライトで触媒を濾去し、濾液の溶媒等を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出した。標記化合物 140mgをアモルファスとして得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ :

1.39(t, J=7Hz, 3H), 1.50(s, 9H), 1.66(s, 3H), 4.00(s, 3H),
4.37(q, J=7Hz, 2H), 6.82(brs, 1H), 7.06(t, J=10Hz, 1H), 7.82(s, 1H),
8.13-8.31(m, 2H)

参考例 2 6

6, 7-ジフルオロ-1-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-8-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

エチル 6, 7-ジフルオロ-1-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-8-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 400mgを、4mℓの2規定塩酸と酢酸の混液(1:1, v/v)に加え、5時間攪拌加熱還流した。析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗い、標記化合物 358mgを無色粉末として得た。

融点：>280°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

1.74(d, J=3Hz, 3H), 3.88(s, 3H), 7.29(m, 1H), 7.47(dd, J=9Hz, 11Hz, 1H),
7.64(m, 1H), 8.27(t, J=10Hz, 1H), 8.67(s, 1H)

実施例 3 3

1-(5-アミノ-2-フルオロフェニル)-8-クロロ-6-フルオロ-7-メチルアミノ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

40%メチルアミン水溶液103mgとピリジン1mℓの混液に、1-(5-アミノ-2-フルオロフェニル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸100mgを加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去した。残渣にエタノール5mℓを加えて生じた固体を濾取し、ヘキサンで洗浄して、標記化合物85mgを淡黄色粉末として得た。

融点：269.5-271.0°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

3.12(dd, J=6Hz, 7Hz, 3H), 5.39(brs, 2H), 6.65(d, 1H), 6.70-6.75(m, 2H),
7.12(t, J=10Hz, 1H), 7.96(d, J=14Hz, 1H), 8.40(s, 1H)

実施例3 4

1-(5-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル)-7-メチルアミノ-6-ニトロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

40%メチルアミン水溶液120mgとピリジン3mℓの混液に、1-(5-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル)-7-フルオロ-6-ニトロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸100mgを加え、室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去した。3%クエン酸で酸性とし、生じた固体を濾取した。水、エタノール、ヘキサンで洗浄して、標記化合物70mgを黄色粉末として得た。

融点：>275.0°C (分解)

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

2.73(d, J=4Hz, 3H), 5.57(brs, 2H), 6.12(s, 1H), 7.11(t, J=9Hz, 1H),
7.52(t, J=10Hz, 1H), 8.44(brs, 1H), 8.71(s, 1H), 8.99(s, 1H)

実施例3 5

7-アミノ-1-(5-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル)-6-ニトロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

28%アンモニア水溶液85mgとピリジン2mℓの混液に、1-(5-アミノ-

2, 4-ジフルオロフェニル) - 7-フルオロ-6-ニトロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 70 mgを加え、50°Cで15時間攪拌した。3%クエン酸20mℓで酸性とし、生じた固体を濾取した。エタノール、トルエンで共沸した。ヘキサンを加えて濾取し、標記化合物50 mgを黄色粉末として得た。

融点: >279.0°C (分解)

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

5.57(brs, 2H), 6.61(brs, 1H), 7.02(t, J=9Hz, 1H), 7.56(t, J=10Hz, 1H),
7.78(brs, 2H), 8.62(s, 1H), 8.92(s, 1H)

参考例 27

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル) - 7-フルオロ-6-ニトロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成:

2, 4-ジフルオロ-5-ニトロベンゾイル酢酸エチルエステル 1. 4 g にオルトギ酸エチル 1. 3 mℓ 及び無水酢酸 1. 6 mℓ を加え、120°Cで19時間攪拌した。減圧下に留去し、残渣をトルエンで3回共沸した。ジクロロメタン20mℓを加えて溶解し、ここに氷冷下、N-tert-ブトキシカルボニル-2, 4-ジフルオロ-m-フェニレンジアミン 1. 27 g を加え、その後室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣をN, N-ジメチルホルムアミド5mℓに溶解した。無水炭酸カリウム 663 mg を加え、40°Cで20分攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、クロロホルム100mℓで抽出した。3%クエン酸80mℓ、飽和食塩水60mℓで洗浄した。有機層は、乾燥後に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: クロロホルム: 酢酸エチル=25:1)に付し、淡色粉末を1. 46 g 得た。これを酢酸6mℓに溶解し、3規定塩酸10mℓを加え、100°Cで15時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去した。トルエンで共沸し、エーテルを加えて濾取した。標記化合物630 mgを黄色粉末として得た。

融点: 258.7-259.5°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

5.58(brs, 2H), 7.07(t, J=9Hz, 1H), 7.44-7.56(m, 2H), 8.90(s, 1H),
8.99(d, J=8Hz, 1H)

実施例 3 6

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-7-(1-メチルヒドラジノ)-6-ニトロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

メチルヒドラジン 3.2 mg とピリジン 0.5 ml の混液に、1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-7-フルオロ-6-ニトロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 6.0 mg を加え、室温で 3 時間攪拌した。水 5 ml を加えた。この時の pH は 5 付近であった。生じた固体を濾取した。エタノール、トルエンで共沸した。ヘキサンを加えて濾取し、標記化合物 6.0 mg を褐色粉末として得た。

融点：>168.0°C (分解)

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

2.94(brs, 3H), 5.02(brs, 2H), 5.57(brs, 2H), 6.27(s, 1H),
7.06(t, J=8Hz, 1H), 7.52(t, J=10Hz, 1H), 8.36(s, 1H), 8.72(s, 1H)

参考例 2 8

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-7, 8-ジフルオロ-6-ニトロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

2, 3, 4-トリフルオロ-5-ニトロベンゾイル酢酸エチルエステル 1, 4 g にオルトキ酸エチル 1. 2 ml 及び無水酢酸 1. 5 ml を加え、120°C で 19 時間攪拌した。減圧下に留去し、残渣をトルエンで 3 回共沸した。ジクロロメタン 2.0 ml を加えて溶解し、ここに氷冷下、N-tert-ブトキシカルボニル-2, 4-ジフルオロ-m-フェニレンジアミン 1. 17 g を加え、その後室温で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣を N, N-ジメチルホルムアミド 5 ml

に溶解した。無水炭酸カリウム 6.63 mgを加え、40°Cで20分攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、クロロホルム 100 mlで抽出した。3%クエン酸 80 ml、飽和食塩水 60 mlで洗浄した。有機層は、乾燥後に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1 → クロロホルム：酢酸エチル = 25 : 1）に付した。淡色粉末を 0.56 g 得た。これを酢酸 2 ml に溶解し、3規定塩酸 3 ml を加え、100°Cで 15 時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去した。トルエンで共沸し、エーテルを加えて濾取した。標記化合物 400 mg を黄色粉末として得た。

融点：141.5-143.0°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

5.50-6.50(br, 2H), 7.16(dd, J=8Hz, 9Hz, 1H), 7.46(dd, J=10Hz, 11Hz, 1H),
8.72(s, 1H), 8.82(d, J=7Hz, 1H)

実施例 3 7

1-(5-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル)-8-フルオロ-7-メチルアミノ-6-ニトロ-1,4-ジヒドロ-オキソキノリン-3-カルボン酸の合成：

40%メチルアミン水溶液 80 mg とピリジン 2 ml の混液に、1-(5-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル)-7,8-ジフルオロ-6-ニトロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 70 mg を加え、室温で 1 時間攪拌した。3%クエン酸 10 ml で酸性とし、生じた固体を濾取した。水、エタノール、ヘキサンで洗浄して、標記化合物 56 mg を黄色粉末として得た。

融点：186.0-188.0°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

2.98(brs, 3H), 5.47(brs, 2H), 6.12(s, 1H), 7.11(t, J=8Hz, 1H),
7.52(dd, J=9Hz, 10Hz, 1H), 7.95(brs, 1H), 8.51(s, 1H), 8.76(s, 1H)

実施例 3 8

8-クロロ-6-フルオロ-1-(2,4-ジフルオロ-5-ヒドロキシフェニル)-7-メチルアミノ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

8-クロロ-6,7-ジフルオロ-1-(2,4-ジフルオロ-5-ヒドロキシフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 200 mg及びメチルアミン水溶液(約40%) 550 mgを1200 mgのピリジンに加え、21時間室温で攪拌した。減圧下に濃縮し、残渣に1mlのエタノールを加えた。析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗い、標記化合物 173 mgを淡褐色粉末として得た。

融点：265-271°C (分解)

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

3.14(m, 3H), 6.57(m, 1H), 7.20(t, J=8Hz, 1H), 7.46(t, J=10Hz, 1H),
8.43(s, 1H)

実施例 3 9

1-(6-アミノ-5-フルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-7-メチルアミノ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

1-(6-アミノ-5-フルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 158 mg及びメチルアミン水溶液(約40%) 165 mgを480 mgのピリジンに加え、17時間室温で攪拌した。減圧下に濃縮し、残渣に1mlのエタノールを加えた。析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗い、標記化合物 168 mgを淡黄色粉末として得た。

融点：233-238°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

3.13(m, 3H), 6.57(m, 1H), 6.81(m, 3H), 7.61(t, J=9Hz, 1H),

7.92(d, $J=14\text{Hz}$, 1H), 8.53(s, 1H)

実施例 4 0

5-アミノ-1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-7-ジメチルアミノ-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

5-アミノ-1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 100mg 及びジメチルアミン水溶液(約50%) 170mg を 500mg のピリジンに加え、4日間室温で攪拌した。減圧下に濃縮し、残渣に 1ml のエタノールを加えた。析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗い、標記化合物 86mg を黄色粉末として得た。

融点：230-234°C (分解)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}^6\text{-DMSO}$) δ :

2.90(d, $J=3\text{Hz}$, 6H), 6.73(brs, 2H), 7.71(brs, 2H), 7.90(t, $J=10\text{Hz}$, 1H),
8.62(s, 1H)

実施例 4 1

8-クロロ-1-(2, 4-ジフルオロ-5-メトキシフェニル)-6-フルオロ-7-メチルアミノ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(2, 4-ジフルオロ-5-メトキシフェニル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 90mg 及びメチルアミン水溶液(約40%) 200mg を 520mg のピリジンに加え、66時間室温で攪拌した。減圧下に濃縮し、残渣に 1ml のエタノールを加えた。析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗い、標記化合物 88mg を無色粉末として得た。

融点：239-241°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

3.13(dd, J=5Hz, 8Hz, 3H), 3.83(s, 3H), 6.65(m, 1H), 7.70(t, J=11Hz, 1H),
7.72(t, J=8Hz, 1H), 7.98(d, J=14Hz, 1H), 8.59(s, 1H)

参考例 2 9

8-クロロ-6, 7-ジフルオロー-1-(4-フルオロー-3-メトキシフェニル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成 :

エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロー-1-(4-フルオロー-3-メトキシフェニル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 400mgを2.5mlの2規定塩酸と酢酸の混液(1:1、v/v)に加え、2時間攪拌加熱還流した。析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗い、標記化合物351mgを無色粉末として得た。

融点 : >280°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

3.85(s, 3H), 7.27(m, 1H), 7.45(dd, J=9Hz, 11Hz, 1H),
7.63(dd, J=3Hz, 8Hz, 1H), 7.97(dd, J=9Hz, 10Hz, 1H), 8.67(s, 1H)

実施例 4 2

8-クロロ-6-フルオロー-1-(4-フルオロー-3-メトキシフェニル)-7-メチルアミノ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成 :

8-クロロ-6, 7-ジフルオロー-1-(4-フルオロー-3-メトキシフェニル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸160mg及びメチルアミン水溶液(約40%)400mgを1000mgのピリジンに加え、27時間室温で攪拌した。減圧下に濃縮し、残渣に1mlのエタノールを加えた。析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗い、標記化合物145mgを無色粉末として得た。

融点 : 250-253°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

3.13(dd, J=5Hz, 7Hz, 3H), 3.84(s, 3H), 6.57(m, 1H), 7.17(m, 1H),
 7.40(dd, J=9Hz, 11Hz, 1H), 7.72(dd, J=3Hz, 8Hz, 1H),
 7.97(d, J=14Hz, 1H), 8.48(s, 1H)

参考例 3 0

8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(4-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 2. 3 gを、20mlの47%臭化水素酸と酢酸の混液(1:1、v/v)に加え、78時間攪拌加熱還流した。析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗い、標記化合物1. 63 gを無色粉末として得た。

融点：>280°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

7.12(m, 1H), 7.25(dd, J=3Hz, 8Hz, 1H), 7.37(dd, J=9Hz, 11Hz, 1H),
 8.41(dd, J=9Hz, 10Hz, 1H), 8.60(s, 1H)

実施例 4 3

8-クロロ-6-フルオロ-1-(4-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-7-メチルアミノ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(4-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 300 mg及びメチルアミン水溶液(約40%) 600 mgを1500 mgのピリジンに加え、63時間室温で攪拌した。減圧下に濃縮した。残渣に3mlのエタノールを加えたのち減圧下に濃縮する操作を2回繰り返した。残渣に4mlのエタノールを加え、30分加熱還流した。放冷し、析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテ

ルの順に洗い、標記化合物 3 0 5 mgを無色粉末として得た。

融点 : >280°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

3.11(dd, J=5Hz, 8Hz, 3H), 6.58(m, 1H), 7.03(m, 1H),
7.13(dd, J=2Hz, 8Hz, 1H), 7.33(dd, J=9Hz, 11Hz, 1H), 7.95(d, J=14Hz, 1H),
8.40(s, 1H)

参考例 3 1

6, 7-ジフルオロ-1-(4-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-8-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成 :

エチル 6, 7-ジフルオロ-1-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-8-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 2. 3 gを、3 0 mlの4 7 %臭化水素酸と酢酸の混液(1 : 1, v/v)に加え、4 4 時間攪拌還流した。析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗い標記化合物 1. 6 5 gを無色粉末として得た。

融点 : >280°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

1.76(d, J=3Hz, 3H), 7.13(m, 1H), 7.28(dd, J=3Hz, 8Hz, 1H),
7.41(dd, J=9Hz, 11Hz, 1H), 8.24(t, J=9Hz, 1H), 8.60(s, 1H)

実施例 4 4

6-フルオロ-1-(4-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-8-メチル-7-メチルアミノ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成 :

6, 7-ジフルオロ-1-(4-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-8-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 4 0 3 mg及びメチルアミン水溶液(約4 0 %) 2. 0 gを2. 0 gのピリジンに加え、6 日間6 0 °Cで攪拌した。減圧下に濃縮した。残渣に5 mlのエタノールを加えたのち減

圧下に濃縮する操作を3回繰り返した。残渣に2mlのエタノールを加え、析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗い、標記化合物311mgを無色粉末として得た。

融点：>280°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

1.61(s, 3H), 3.02(m, 3H), 6.02(m, 1H), 7.03(m, 1H),
7.09(dd, J=3Hz, 8Hz, 1H), 7.36(dd, J=9Hz, 11Hz, 1H), 7.82(d, J=14Hz, 1H),
8.46(s, 1H)

参考例3 2

4-フルオロ-3-メトキシアニリンの合成：

3, 4-ジフルオロアニリン2.6gを28%ナトリウムメトキシド・メタノール溶液に加え、約60°Cで2日間、110°Cで4日間加熱した。50mlの蒸留水を加えた後、クロロホルム50mlで抽出した。クロロホルム層を20mlの蒸留水で洗った後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に濃縮し、標記化合物を濃い褐色の油状物として2.8gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ :

3.54(br, 2H), 3.84(s, 3H), 6.17(dt, J=8Hz, 3Hz, 1H),
6.31(dd, J=3Hz, 7Hz, 1H), 6.86(dd, J=8Hz, 11Hz, 1H)

参考例3 3

エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-4-オキゾ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成：

1. 4gの4-フルオロ-3-メトキシアニリンを、2.8gの3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル酢酸エチルエステルから常法によって作成した3-エトキシ-2-(3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル)アクリル酸エチルエステルを溶かしたクロロホルム溶液10mlに加えた。減圧下

に濃縮し、残渣に、2. 7 gの無水炭酸カリウム及び6 mlのN, N-ジメチルホルムアミドを加え、90°Cで15分間攪拌した。放冷し、80 mlのクロロホルムと300 mlの蒸留水を加えて分液、次いでクロロホルム層を300 mlの蒸留水で2回洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。析出物をエタノールに分散して濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗い、標記化合物2. 98 gを無色粉末として得た。

融点：245-246°C

¹H-NMR(CDC_l₃) δ :

1.40(t, J=7Hz, 3H), 3.92(s, 3H), 4.39(q, J=7Hz, 2H), 6.95(m, 2H),
7.23(dd, J=8Hz, 11Hz, 1H), 8.33(t, J=9Hz, 1H), 8.45(s, 1H)

参考例3 4

エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロー-1-(4-フルオロー-5-メトキシ-2-ニトロフェニル)-4-オキゾ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成：

エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロー-1-(4-フルオロー-3-メトキシフェニル)-4-オキゾ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 830 mgを4 mlの濃硫酸に加え、氷冷下に攪拌しながら無水硝酸カリウム250 mgを少量ずつ加えた。氷冷下で15分、室温で50分攪拌した。50 mlの氷水に注ぎ、次いで50 mlのクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を20 mlの蒸留水で洗った後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に濃縮した。析出物をエタノールに分散して濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗い、無色粉末の標記化合物528 mgを得た。

融点：244-248°C

¹H-NMR(CDC_l₃) δ :

1.37(t, J=7Hz, 3H), 4.11(s, 3H), 4.34(q, J=7Hz, 2H), 7.37(d, J=7Hz, 1H),
8.13(d, J=10Hz, 1H), 8.27(t, J=10Hz, 1H), 8.27(s, 1H)

参考例 3 5

8-クロロ-6, 7-ジフルオロー-1-(4-フルオロー-5-ヒドロキシ-2-ニトロフェニル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロー-1-(4-フルオロー-5-メトキシ-2-ニトロフェニル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 510 mgを、5 mlの47%臭化水素酸と酢酸の混液(1:1, v/v)に加え、46時間攪拌加熱還流した。減圧下に濃縮した。残渣に5 mlの蒸留水を加えたのち、減圧下に濃縮する操作を2回繰り返した。残渣に5 mlの蒸留水を加え、析出物を濾取した。濾取物を2 mlのエタノールに分散し、加熱還流した。放冷し、析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗い、標記化合物 220 mgを淡褐色粉末として得た。

融点：248-255°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

7.47(d, J=8Hz, 1H), 8.38(d, J=11Hz, 1H), 8.44(t, J=9Hz, 1H), 8.93(s, 1H)

実施例 4 5

8-クロロ-6-フルオロー-1-(4-フルオロー-5-ヒドロキシ-2-ニトロフェニル)-7-メチルアミノ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸・メチルアミン塩の合成：

8-クロロ-6, 7-ジフルオロー-1-(4-フルオロー-5-ヒドロキシ-2-ニトロフェニル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 150 mgを750 mgのメチルアミン水溶液(約40%)に加え、6時間室温で攪拌した。減圧下に濃縮した。残渣に2 mlのエタノールを加えたのち減圧下に濃縮する操作を3回繰り返した。残渣に1.5 mlのイソプロピルアルコールを加えた。析出物を濾取し、イソプロピルアルコール、ジイソプロピルエーテルの順に洗い、標記化合物 120 mgを黄色粉末として得た。

融点：200-208°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

2.35(s, 3H), 3.11(m, 3H), 6.28(d, J=8Hz, 1H), 6.53(m, 1H),
7.78(d, J=13Hz, 1H), 7.33(dd, J=9Hz, 11Hz, 1H), 7.95(d, J=14Hz, 1H),
8.34(s, 1H)

参考例 3 6

1 - (2, 4-ジフルオロ-5-ヒドロキシフェニル) - 6, 7-ジフルオロ-8-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

エチル 1 - (2, 4-ジフルオロ-5-メトキシフェニル) - 6, 7-ジフルオロ-8-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 2. 32 g を、30mLの47%臭化水素酸と酢酸の混液 (1:1, v/v) に加え、44時間攪拌還流した。20mLの蒸留水を加えた後、放冷した。析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗い、標記化合物 1. 37 g を無色粉末として得た。

融点：270-278°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

1.82(d, J=3Hz, 3H), 7.43(t, J=8Hz, 1H), 7.63(t, J=11Hz, 1H),
8.26(t, J=10Hz, 1H), 8.75(s, 1H)

実施例 4 6

1 - (2, 4-ジフルオロ-5-ヒドロキシフェニル) - 6-フルオロ-8-メチル-7-メチルアミノ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

1 - (2, 4-ジフルオロ-5-ヒドロキシフェニル) - 6, 7-ジフルオロ-8-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 300 mg、メチルアミン水溶液 (約40%) 3.0 g に加え、4日間 75°Cで反応させ

た。減圧下に濃縮した。残渣に 4 ml のエタノールを加えたのち減圧下に濃縮する操作を 2 回繰り返した。残渣に 2 ml のエタノールを加えた。析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗い、標記化合物 295 mg を淡黄色粉末として得た。

融点：269-273°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

1.62(s, 3H), 3.00(t, J=6Hz, 3H), 6.03(m, 1H), 7.13(t, J=9Hz, 1H),
7.48(t, J=10Hz, 1H), 7.80(d, J=13Hz, 1H), 8.46(s, 1H)

実施例 4 7

1-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-8-クロロ-6-フルオロ-7-メチルアミノ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

1-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 300 mg 及びメチルアミン水溶液(約 40%) 500 mg を 1200 mg のピリジンに加え、室温で 15 時間攪拌した。減圧下に濃縮した。残渣に 2 ml のエタノールを加えたのち減圧下に濃縮する操作を 2 回繰り返した。残渣に 2 ml のエタノールを加えた。析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗い、標記化合物 210 mg を淡褐色粉末として得た。

融点：162-166°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

3.12(dd, J=5Hz, 8Hz, 3H), 5.59(brs, 2H), 6.59(m, 1H), 6.71(m, 1H),
6.83(d, J=8Hz, 1H), 7.16(dd, J=9Hz, 11Hz, 1H), 7.94(d, J=14Hz, 1H),
8.37(s, 1H)

実施例 4 8

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6-フルオ

ロ-7-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸・エタノールアミン塩の合成：

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 600mg 及びエタノールアミン 600mg を 2500mg のピリジンに加え、50°Cで1時間半攪拌した。減圧下に濃縮し、残渣に 6ml のエタノールを加えた。析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗い、標記化合物 603mg を無色粉末として得た。

融点：153-156°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

2.63(m, 2H), 3.41(m, 2H), 3.54(brs, 4H), 4.85(brs, 1H), 5.41(brs, 2H),
6.18(brs, 1H), 6.92(t, J=8Hz, 1H), 7.36(t, J=11Hz, 1H),
7.92(d, J=14Hz, 1H), 8.30(s, 1H)

実施例 4 9

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6-フルオロ-7-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 200mg、エタノールアミン 35mg 及びトリエチルアミン 200mg を 600mg のピリジンに加え、50°Cで15時間半攪拌した。減圧下に濃縮した。残渣に 3ml のエタノールを加えたのち減圧下に濃縮する操作を 2 回繰り返した。残渣に 1ml のエタノールを加えた。析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗い、標記化合物 188mg を淡褐色粉末として得た。

融点：215-219°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

3.56(brs, 4H), 4.86(br, 1H), 5.44(brs, 2H), 6.37(br, 1H),
 6.98(t, J=8Hz, 1H), 7.39(t, J=11Hz, 1H), 7.95(d, J=14Hz, 1H),
 8.47(s, 1H)

実施例 5_0

1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-7-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸・エタノールアミン塩の合成：

1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 300mg及びエタノールアミン 300mgを1300mgのピリジンに加え、50°Cで2時間半攪拌した。減圧下に濃縮した。残渣に2mlのエタノールを加えたのち減圧下に濃縮する操作を2回繰り返した。残渣に4mlのエタノールを加えた。析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗い、標記化合物 290mgを無色粉末として得た。

融点：218-221°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

2.64(m, 2H), 3.41(m, 2H), 3.54(brs, 4H), 4.89(brs, 1H), 6.19(m, 1H),
 6.73(brs, 2H), 7.90(d, J=14Hz, 1H), 7.94(t, J=9Hz, 1H), 8.49(s, 1H)

実施例 5_1

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6-フルオロ-7-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチルアミノ)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 200mg及び2-アミノ-1-プロパノール 200mgを700mgのピリジンに加え、50°Cで1時間半攪拌した。200mgの濃塩酸を加え、減圧下に濃縮した。残渣に3ml

のエタノールを加えた。析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗い、標記化合物 1 6 7 mgを黄色粉末として得た。

融点：153-158°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

1.17(d, J=7Hz, 3H), 3.47(m, 2H), 4.04(m, 1H), 7.04(t, J=9Hz, 1H),
7.41(t, J=11Hz, 1H), 8.01(d, J=14Hz, 1H), 8.50(s, 1H)

実施例 5 2

1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-7-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチルアミノ)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 300 mg及び2-アミノ-1-プロパノール 400 mgを1200 mgのピリジンに加え、45°Cで16時間攪拌した。600 mgの濃塩酸を加え、減圧下に濃縮した。残渣に2mlのエタノールを加えた。析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗い、標記化合物 1 6 8 mgを無色粉末として得た。

融点：227-231°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

1.17(d, J=6Hz, 3H), 3.47(m, 2H), 4.05(m, 1H), 5.78(d, J=8Hz, 1H),
6.78(brs, 2H), 7.96(t, J=9Hz, 1H), 7.99(d, J=13Hz, 1H), 8.75(s, 1H)

参考例 3 7

8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-[3, 5-ジフルオロ-6-(2-ヒドロキシエチルアミノ)ピリジン-2-イル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-[2, 4-ジフルオロ-5-(2-ヒドロキシエチルアミノ)ピリジン-2-イル]-4-オキソ-1, 4-

ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 0.91 g を、4 ml の 4 N 塩酸と酢酸の混液 (1:1, v/v) に加え、2 時間攪拌還流した。2 ml の蒸留水を加えた後、放冷した。析出物を濾取し、6 N 塩酸、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗い、淡褐色粉末の標記化合物 0.71 g を得た。

融点 : 160-163°C

¹H-NMR (d⁶-DMSO) δ :

3.46 (m, 4H), 4.08 (t, J=6Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.80 (t, J=10Hz, 1H),
8.39 (t, J=9Hz, 1H), 8.93 (s, 1H)

実施例 5 3

8-クロロ-6-フルオロ-1-[3,5-ジフルオロ-6-(2-ヒドロキシエチルアミノ)ピリジン-2-イル]-7-メチルアミノ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成 :

8-クロロ-6,7-ジフルオロ-1-[3,5-ジフルオロ-6-(2-ヒドロキシエチルアミノ)ピリジン-2-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 250 mg 及びメチルアミン水溶液 (約 40%) 3 g を 4 ml のイソプロピルアルコールに加え、室温で 15 時間攪拌した。減圧下に濃縮した。残渣に 2 ml のエタノールを加えたのち減圧下に濃縮する操作を 2 回繰り返した。残渣に 2 ml のエタノールを加えた。析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗い、標記化合物 175 mg を淡褐色粉末として得た。

融点 : 201-205°C

¹H-NMR (d⁶-DMSO) δ :

3.13 (dd, J=5Hz, 8Hz, 3H), 3.47 (m, 4H), 6.64 (m, 1H), 7.13 (m, 1H),
7.94 (t, J=10Hz, 1H), 7.94 (d, J=14Hz, 1H), 8.63 (s, 1H)

実施例 5 4

1-(5-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-7-メチルアミノ-8-メチルチオ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カル

ボン酸の合成：

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-8-メチルチオ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 50 mg をピリジン 100 mg に加えた。40%メチルアミン水溶液 120 mg を加え、室温で一晩攪拌し、さらに 50°C で 2 日間攪拌した。放冷後、溶媒を減圧下留去し、エタノール 1 ml を加え、析出した固体を濾取した。標記化合物 25 mg を淡褐色粉末として得た。

融点：>232°C (分解)

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

1.89(s, 3H), 3.16(t, J=6Hz, 3H), 5.37(brs, 2H), 6.78-7.00(m, 2H),
7.36(t, J=11Hz, 1H), 7.94(d, J=13Hz, 1H), 8.40(s, 1H)

実施例 5 5

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-8-メトキシ-7-メチルアミノ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-8-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 100 mg に、ピリジン 200 mg 及び 40%メチルアミン水溶液 200 mg を加え、50°C で 25 時間攪拌した。溶媒を留去し、エタノールを加えて攪拌した。固体を濾取し、エタノール、ジエチルエーテルで洗浄し、標記化合物 33 mg を黄色粉末として得た。

融点：225-227°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

3.02(t, J=5Hz, 3H), 3.15(s, 3H), 5.38(brs, 2H), 6.41(brs, 1H),
7.14(t, J=8Hz, 1H), 7.31(t, J=11Hz, 1H), 7.78(d, J=13Hz, 1H),
8.39(s, 1H)

参考例 3 8

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-5-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

エチル 1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-5-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 400 mgに、12規定塩酸 10 mlを加え、加熱還流下で一晩攪拌した。放冷後、析出した固体を濾取し、水、エタノールで順次洗浄し、無色粉末の標記化合物 230 mgを得た。

融点：271-274°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

2.83(d, J=3Hz, 3H), 7.02(t, J=8Hz, 1H), 7.42(t, J=11Hz, 1H), 8.61(s, 1H)

実施例 5 6

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6-フルオロ-5-メチル-7-メチルアミノ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-5-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 5.0 mgにピリジン 200 mg及び 40% メチルアミン水溶液 160 mgを加え、室温で一晩攪拌した。溶媒等を減圧下留去し、残渣にエタノール 0.5 mlを加え、析出した固体を濾取した。固体をエタノール、ジエチルエーテルで洗浄し、無色粉末の標記化合物 8 mgを得た。

融点：239-246°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

2.75(d, J=3Hz, 3H), 3.11(m, 3H), 5.39(brs, 2H), 6.57(brs, 1H), 6.87(t, J=8Hz, 1H), 7.37(t, J=11Hz, 1H), 8.38(s, 1H)

実施例 5 7

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-メチルアミノ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-6-クロロ-7, 8-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 140 mgにピリジン 200 mg及び 40% メチルアミン水溶液 160 mgを加え、室温で一晩攪拌した。溶媒等を減圧下留去した。残渣にエタノールを 0.5 ml 加え、析出した固体を濾取し、エタノール、ジエチルエーテルで洗浄した。無色粉末の標記化合物 47 mgを得た。

融点：>280°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

2.98(t, J=6Hz, 3H), 5.45(brs, 2H), 6.43(brs, 1H), 7.10(t, J=8Hz, 1H),
7.40(t, J=10Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 8.47(s, 1H)

参考例 3 9

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-7-フルオロ-6-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

エチル 1-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-7-フルオロ-6-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 400 mgに 12 標定塩酸 5 ml を加え、加熱還流下で 4 時間攪拌した。放冷後、析出した固体を濾取し、水、エタノールで順次洗浄し、乾燥した。標記化合物 250 mg を淡黄色粉末として得た。

融点：>280°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

2.42(s, 3H), 7.02-7.11(m, 2H), 7.51(t, J=11Hz, 1H), 8.37(d, J=8Hz, 1H),
8.83(s, 1H)

実施例 5 8

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-6-メチル-7-メチルアミノ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-7-フルオロ-6-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 30 mgにジメチルスルホキシド 100 mg及び 40% メチルアミン水溶液 50 mgを加えて 40°C で 3 日間加熱攪拌した。溶媒等を減圧下留去して、残渣にエタノールを 0.5 mL 加え、3 日間放置し、析出した固体を濾取した。エタノール、ジエチルエーテルで洗浄した。淡灰色粉末の標記化合物 11 mgを得た。

融点：>280°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

2.23(s, 3H), 2.60(d, J=4Hz, 3H), 5.52(brs, 2H), 5.79(s, 1H),
6.06(brs, 1H), 6.99-7.10(m, 1H), 7.50(t, J=11Hz, 1H), 7.95(s, 1H),
8.56(s, 1H)

実施例 5 9

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-5, 8-ジメチル-7-メチルアミノ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-5, 8-ジメチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 110 mgにピリジン 300 mg及び 40% メチルアミン水溶液 150 mgを加え、40°C で 8 日間加熱攪拌した。溶媒等を減圧下留去し、残渣にエタノールを 0.5 mL 加え、3 日間放置した。析出した固体を濾取し、エタノール、ジエチルエーテルで洗浄して、淡黄色粉末の標記化合物 20 mgを得た。

融点：247-253°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

1.63(s, 3H), 2.73(s, 3H), 2.99(t, J=5Hz, 3H), 5.43(brs, 2H),
6.04(brs, 1H), 6.85(t, J=8Hz, 1H), 7.41(t, J=11Hz, 1H), 8.42(s, 1H)

参考例 4 0

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-7-フルオロ-6-メチル-8-ニトロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

エチル 1-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-7-フルオロ-6-メチル-8-ニトロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 270mgに、12規定塩酸 2mℓを加え、加熱還流下で2時間攪拌した。放冷後、析出した固体を濾取し、水、エタノールで順次洗浄し、乾燥した。標記化合物 140mgを淡黄色粉末として得た。

融点：236-242°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ：

2.49(d, J=2Hz, 3H), 6.97(t, J=8Hz, 1H), 7.36(t, J=11Hz, 1H),
8.62(d, J=8Hz, 1H), 8.72(s, 1H)

実施例 6 0

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-6-メチル-7-メチルアミノ-8-ニトロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-7-フルオロ-6-メチル-8-ニトロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 70mgにピリジン 500mg及び 40%メチルアミン水溶液 300mgを加え、40°Cで一晩加熱攪拌した。ジメチルスルホキシド 10滴を加え、40°Cで5時間攪拌した。溶媒等を減圧下留去して、残渣にエタノールを 0.5mℓ加え、析出した固体を濾取した。エタノール、ジエチルエーテルで洗浄して、黄色粉末の標記化合物 53mgを得た。

融点：238-241°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

2.34(s, 3H), 2.68(s, 3H), 5.40(brs, 2H), 6.83(t, J=8Hz, 1H),
7.31(t, J=11Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 8.40(s, 1H)

参考例 4 1

エチル 1-[5-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)-2, 4-ジフルオロフェニル]-6, 7-ジフルオロ-8-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成：

エチル 1-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-8-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 1. 0 g に、N, N-ジメチルホルムアミド 4 mL、炭酸カリウム 0. 6 g 及びヨウ化メチル 0. 6 g を加え、60°Cで一晩攪拌した。酢酸エチル、水を加え、有機層を分取した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣にエタノールを加え、析出した固体を濾取し、無色粉末の標記化合物 410 mg を得た。

融点：217-218°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ :

1.34-1.50(m, 12H), 1.81(d, J=3Hz, 3H), 3.22(s, 3H), 4.41(q, J=7Hz, 2H),
7.15(t, J=9Hz, 1H), 7.30-7.41(m, 1H), 8.25(t, J=10Hz, 1H), 8.34(s, 1H)

参考例 4 2

6, 7-ジフルオロ-1-(2, 4-ジフルオロ-5-メチルアミノフェニル)-8-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

エチル 1-[5-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)-2, 4-ジフルオロフェニル]-6, 7-ジフルオロ-8-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 400 mg に 12 規定

塩酸を 4 ml 加え、加熱還流下 3 日間攪拌した。放冷後、固体を濾取した。エタノールで洗浄し、乾燥して、標記化合物 240 mg を無色粉末として得た。

融点 : 237.5-238°C

1H -NMR(d^6 -DMSO) δ :

1.85(d, $J=3Hz$, 3H), 2.70(s, 3H), 7.12(t, $J=8Hz$, 1H), 7.49(t, $J=10Hz$, 1H),
8.27(d, $J=10Hz$, 1H), 8.72(s, 1H)

実施例 6 1

6-フルオロ-1-(2, 4-ジフルオロ-5-メチルアミノフェニル)-8-メチル-7-メチルアミノ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成 :

6, 7-ジフルオロ-1-(2, 4-ジフルオロ-5-メチルアミノフェニル)-8-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 80 mg、ピリジン 300 mg 及び 40% メチルアミン水溶液 150 mg を加え、40°C で 3 日間加熱攪拌した。反応液を放冷後、ジエチルエーテルを加えて攪拌し、上澄みを除いた。残渣にエタノール 1 ml を加え、固体を分散させ濾取した。エタノールで洗浄し、乾燥して、淡黄色粉末の標記化合物 20 mg を得た。

融点 : 220-222°C

1H -NMR(d^6 -DMSO) δ :

1.68(s, 3H), 2.70(d, $J=5Hz$, 3H), 3.02(t, $J=6Hz$, 3H), 6.00(brs, 1H),
6.07(brs, 2H), 7.04(t, $J=8Hz$, 1H), 7.45(t, $J=11Hz$, 1H),
7.84(d, $J=13Hz$, 1H), 8.59(s, 1H)

実施例 6 2

7-アミノ-1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-6-メトキシ-8-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成 :

エチル 7-アミノ-1-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2,

4-ジフルオロフェニル)-6-メトキシ-8-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートに12規定塩酸2mℓを加え、3時間加熱還流した。放冷後、析出した固体を濾取し、水、エタノールで順次洗浄した後、乾燥して、黄色粉末の標記化合物52mgを得た。

融点：>266°C (分解)

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

3.98(s, 3H), 6.99(t, J=8Hz, 1H), 7.43(t, J=11Hz, 1H), 7.55(s, 1H),
8.38(s, 1H)

実施例 6 3

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-8-ヒドロキシメチル-7-メチルアミノ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-8-ヒドロキシメチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸100mgにピリジン300mg及び40%メチルアミン水溶液150mgを加え、40°Cで一晩攪拌した。溶媒等を留去し、残渣にジエチルエーテルを加え、上澄みを除いた。エタノールを加え、析出した固体を濾取し、標記化合物34mgを淡黄色粉末として得た。

融点：243-248°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

3.07(m, 3H), 4.11(d, J=12Hz, 2H), 4.84(brs, 1H), 5.42(brs, 2H),
6.27(brs, 1H), 7.01(t, J=8Hz, 1H), 7.35(t, J=10Hz, 1H),
7.88(d, J=14Hz, 1H), 8.41(s, 1H)

実施例 6 4

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-メチル-7-メチルアミノ-6-ニトロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

の合成：

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-7-フルオロ-8-メチル-6-ニトロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 220mgにピリジン500mg及び40%メチルアミン水溶液300mgを加え、40°Cで3時間、室温で2日間攪拌した。ジエチルエーテルを加えて攪拌し、上澄みを除いた。残渣に酢酸3滴を加えて攪拌した。析出した固体をエタノール、N, N-ジメチルホルムアミドから再結晶し、赤褐色粉末の標記化合物190mgを得た。

融点：275-281°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

1.75(s, 3H), 2.80(d, J=3Hz, 2H), 5.51(brs, 2H), 7.02(t, J=8Hz, 1H),
7.27(brs, 1H), 7.45(d, J=11Hz, 1H), 8.55(s, 1H), 8.66(s, 1H)

実施例 6 5

7-アミノ-1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-メチル-6-ニトロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-7-フルオロ-8-メチル-6-ニトロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 100mgにピリジン1.0ml及び28%アンモニア水100mgを加え、50°Cで2日間攪拌した。28%アンモニア水0.5mlを追加し、さらに50°Cで一晩攪拌した。ジエチルエーテルを加えて攪拌し、上澄みを除いた。残渣にエタノールを加え、析出した固体を濾取した。固体をエタノールで洗浄し、黄色粉末の標記化合物59mgを得た。

融点：>280°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

1.70(s, 3H), 5.48(brs, 2H), 6.92(t, J=8Hz, 1H), 7.39-7.58(m, 3H),

8.26(s, 1H), 8.87(s, 1H)

参考例 4 3

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-7-フルオロ-8-メチル-6-ニトロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成:

エチル 1-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-7-フルオロ-8-メチル-6-ニトロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 2.0 g に 1.2 規定塩酸 1.0 mL を加え、加熱還流下で 2.5 時間攪拌した。放冷後、析出した固体を濾取し、水、エタノール、クロロホルムで順次洗浄し、乾燥して、黄色粉末の標記化合物 1.2 g を得た。

融点: 250-252°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

1.86(d, J=3Hz, 3H), 7.11(t, J=8Hz, 1H), 7.48(t, J=10Hz, 1H), 8.71(s, 1H),
8.92(d, J=8Hz, 1H)

実施例 6 6

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-7-エチルアミノ-8-メチル-6-ニトロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成:

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-7-フルオロ-8-メチル-6-ニトロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 1.10 mg に ピリジン 3.00 mg 及び 7.0% エチルアミン水溶液 1.50 mg を加え、50°C で 3 時間攪拌した。ジエチルエーテルを加えて攪拌し、上澄みを除いた。析出した固体を N, N-ジメチルホルムアミドで再結晶した。固体を濾取し、エタノールで洗浄して、赤褐色粉末の標記化合物 7.5 mg を得た。

融点: 250-254°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

1.34-1.50(m, 3H), 1.75(s, 3H), 3.73-3.86(m, 2H), 5.47(brs, 2H),
7.25-7.37(m, 2H), 7.42(t, J=11Hz, 1H), 8.29(s, 1H), 8.71(s, 1H)

参考例 4 4

エチル 1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-5-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成 :

3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロ-6-メチルベンゾイル酢酸エチルエステル 600 mg に無水酢酸 613 mg 及びオルトギ酸トリエチル 453 mg を加え、1 時間加熱還流した。放冷後、試薬等を減圧留去し、更にトルエンを加えて共沸した。残渣にクロロホルム 3mL を加え、N-tert-ブトキシカルボニル-2, 4-ジフルオロ-m-フェニレンジアミン 490 mg のクロロホルム 5mL 溶液を滴下し、室温で 10 分間攪拌した。反応液の溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 10 の溶出部より油状の化合物 1. 1 g を得た。得られた化合物全量の N, N-ジメチルホルムアミド 5mL 溶液に、炭酸カリウム 270 mg を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加え、有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2 の溶出部より、淡褐色アモルファスの標記化合物 430 mg を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ :

1.37(t, J=7Hz, 3H), 1.51(s, 9H), 2.88(d, J=3Hz, 3H), 4.38(q, J=7Hz, 2H),
6.78(brs, 1H), 7.05(t, J=10Hz, 1H), 8.28-8.34(m, 2H)

参考例 4 5

エチル 7-アジド-1-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6-フルオロ-5-メチル-4-オキ

ソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成：

エチル 1-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-5-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 2 g の N, N-ジメチルホルムアミド 20 mL 溶液に、アジ化ナトリウム 500 mg を加え、70 °C で 4 時間加熱攪拌した。水、酢酸エチルを加え、有機層を分取した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出し、褐色油状の標記化合物 1. 75 g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ :

1.37(t, J=7Hz, 3H), 1.51(s, 9H), 2.86(d, J=3Hz, 3H), 4.38(q, J=7Hz, 2H),
6.77(brs, 1H), 7.02(dd, J=9Hz, 10Hz, 1H), 8.13-8.25(m, 2H)

参考例 4 6

エチル 7-アミノ-1-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6-フルオロ-5-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成：

エチル 7-アジド-1-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6-フルオロ-5-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 1. 75 g のメタノール 9 mL 溶液に、水酸化パラジウム-炭素 180 mg を加え、水素気流下、室温で 2 時間 30 分攪拌した。メンブランフィルターで触媒を濾去し、濾液中の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出し、褐色油状の標記化合物 1. 75 g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ :

1.37(t, J=7Hz, 3H), 1.50(s, 9H), 2.83(d, J=3Hz, 3H), 4.37(q, J=7Hz, 2H),
4.65(brs, 2H), 6.75(brs, 1H), 7.01(t, J=10Hz, 1H), 8.07-8.25(m, 2H)

実施例 6 7

7-アミノ-1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6-フルオロ-5-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

エチル 7-アミノ-1-(5-t-ブトキシカルボニルアミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6-フルオロ-5-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 1. 75 g に 12 規定塩酸 5 mL を加え、加熱還流下、一晩攪拌した。放冷後、20% 水酸化ナトリウム水溶液で中和し、析出した固体を濾取した。固体をエタノールで洗い、乾燥して、淡褐色粉末の標記化合物 570 mg を得た。

融点：>280°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

2.75(d, J=3Hz, 3H), 5.40(brs, 2H), 6.85-7.00(m, 3H), 7.37(t, J=11Hz, 1H),
8.39(s, 1H)

実施例 6 8

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6-フルオロ-7-(2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 110 mg に 2, 2, 2-トリフルオロエチルアミン 50 mg 及びピリジン 300 mg を加え、40°C で 2 日間攪拌した。2, 2, 2-トリフルオロエチルアミン 50 mg を追加し、40°C で 2 日間攪拌した。ジエチルエーテルを加えて攪拌し、上澄みを除いた。析出した固体を濾取し、エタノールで洗浄して、無色粉末の標記化合物 90 mg を得た。

融点：240-241°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

4.19-4.36(m, 2H), 5.46(brs, 2H), 6.94-7.08(m, 2H), 7.39(t, J=11Hz, 1H),
8.07(d, J=14Hz, 1H), 8.51(s, 1H)

実施例 6 9

7-(N-2-アミノエチル-N-メチルアミノ)-1-(5-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

N-メチルエチレンジアミン 17mg 及びトリエチルアミン 35mg をアセトニトリル 5mℓ に加え、60°Cで加熱攪拌しながら 1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 100mg を加え、そのまま 2 時間加熱還流した。放冷後、析出した固体を濾取し、エタノール、ジエチルエーテルで洗浄して、標記化合物 40mg を淡褐色粉末として得た。

融点：186-194°C (分解)

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

2.33(s, 3H), 2.79(br, 2H), 5.45(brs, 2H), 6.96(t, 1H),
7.37(t, J=11Hz, 1H), 7.96(d, J=14Hz, 1H), 8.44(s, 1H)

実施例 7 0

5-アミノ-1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6-フルオロ-7-メチルアミノ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

5-アミノ-1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 100mg 及びメチルアミン溶液 82mg をピリジン 1mℓ に加え、30°Cで 4 日間加熱攪拌した。放冷後、反応液を減圧濃縮し、残渣にエタノールを加え、固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した。標記化合物 63mg を褐色粉末として得た。

融点：246-255°C (分解)

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

3.08(s, 3H), 5.38(brs, 2H), 6.25(brs, 1H), 6.87(m, 1H), 7.34(m, 1H),
8.24(s, 1H)

実施例 7 1

1-(5-アミノ-2, 3, 4-トリフルオロフェニル)-8-クロロ-6-フルオロ-7-メチルアミノ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

1-(5-アミノ-2, 3, 4-トリフルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 100mg及び40%メチルアミン溶液88mgをピリジン1mℓに加え、室温で2時間搅拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣にエタノールを加え、固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗净した。標記化合物55mgを黄色粉末として得た。

融点：238-241°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

3.35(s, 3H), 5.80(s, 2H), 6.68(brs, 1H), 6.79(m, 1H),
7.98(d, J=14Hz, 1H), 8.57(s, 1H)

実施例 7 2

7-アミノ-1-(5-アミノ-2, 3, 4-トリフルオロフェニル)-8-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

エチル 1-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 3, 4-トリフルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 300mgをジメチルスルホキシド5mℓに加え、アジ化ナトリウム44mgを少しづつ加え、室温で一晩搅拌、60°Cで4時間加熱搅拌した。放冷後、反応液に酢酸エチルを加え、水で3回洗净した。無

水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、固体を濾取し、エチル 7-アジド-1-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 3, 4-トリフルオロフェニル)-8-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 200 mgを得た。

この化合物 200 mgをメタノール 5 mlに加え、水酸化パラジウム-炭素 5 mgの酢酸溶液を加え、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。触媒をメンブランフィルターで濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣に濃塩酸 4 ml及び酢酸 1 mlを加え、一晩加熱還流した。放冷後、反応液を減圧濃縮し、残渣にエタノールを加え、再び減圧濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、固体を濾取した。標記化合物 140 mgを淡褐色粉末として得た。

融点：166-171°C (分解)

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

6.83(m, 1H), 7.96(d, J=11Hz, 1H), 8.58(s, 1H)

実施例 7 3

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-7-エチルアミノ-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 100 mgにピリジン 200 mg及び40%メチルアミン水溶液 250 mgを加え、70°Cで一晩加熱攪拌した。溶媒を減圧下留去し、エタノール 2 mlを加え、固体を濾取し、標記化合物 87 mgを橙色粉末として得た。

融点：252-255°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

1.03-1.09(m, 3H), 3.36-3.51(m, 2H), 5.45(s, 2H), 6.58-6.64(m, 1H), 6.97-7.04(m, 1H), 7.35-7.43(m, 1H), 7.98(d, J=14Hz, 1H), 8.46(s, 1H)

実施例 7 4

1 - (5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-フルオロ-7-メチルアミノ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

40%メチルアミン水溶液100mg及び1 - (5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-7, 8-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸100mgをピリジン2mlに加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、エタノール2mlを加え、固体を濾取して、標記化合物40mgを橙色粉末として得た。

融点：>300°C(分解)

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ：

2.83(d, J=4Hz, 3H), 5.44(s, 2H), 6.88(brs, 1H), 7.07-7.13(m, 2H),
7.40(t, J=10Hz, 1H), 8.07(d, J=9Hz, 1H), 8.45(s, 1H)

実施例 7 5

1 - (5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6-フルオロ-7-(2-ヒドロキシ-n-プロピルアミノ)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

1 - (5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸150mg及び1-アミノ-2-プロパノール150mgを500mgのピリジンに加え、45°Cで16時間攪拌した。減圧下に濃縮した。残渣に2mlのエタノールを加えたのち減圧下に濃縮する操作を2回繰り返した。15.0mgの濃塩酸を加え、減圧下に濃縮した。残渣に1mlのエタノールを加え、析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗い、標記化合物15.7mgを淡褐色粉末として得た。

融点：233-236°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ：

1.05(d, J=6Hz, 3H), 3.45(m, 2H), 3.77(m, 1H), 6.27(br, 1H),

6.98(t, J=8Hz, 1H), 7.39(t, J=11Hz, 1H), 7.98(d, J=14Hz, 1H),
8.47(s, 1H)

実施例 7 6

1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-7-(3-ヒドロキシ-n-プロピルアミノ)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 150mg、3-アミノ-1-プロパノール 75mg、トリエチルアミン 110mg を 400mg のピリジンに加え、40°Cで 65 時間攪拌した。減圧下に濃縮した。残渣に 2ml のエタノールを加えたのち減圧下に濃縮する操作を 2 回繰り返した。100mg の濃塩酸を加え、減圧下に濃縮した。残渣に 1.5ml のエタノールを加えた。析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、標記化合物 85mg を淡黄色粉末として得た。

融点：136-142 °C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

1.71(m, 2H), 3.48(m, 2H), 3.59(m, 2H), 4.64(brs, 1H), 6.68(m, 1H),
6.77(brs, 2H), 7.96(t, J=9Hz, 1H), 7.97(d, J=14Hz, 1H), 8.72(s, 1H)

実施例 7 7

7-アリルアミノ-1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 150mg、アリルアミン 35mg、トリエチルアミン 300mg を 400mg のピリジンに加え、40°Cで 2 時間、室温で 63 時間攪拌した。減圧下に濃縮した。残渣

に2mlのエタノールを加えたのち減圧下に濃縮する操作を2回繰り返した。残渣に1. 5mlのエタノールを加えた。析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、標記化合物100mgを淡褐色粉末として得た。

融点：205-208 °C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

4.10(m, 2H), 5.07(m, 2H), 5.92(m, 1H), 6.77(brs, 2H),
6.87(m, 1H), 7.95(d, J=14Hz, 1H), 7.97(J=10Hz, 1H), 8.72(s, 1H)

実施例7 8

1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-7-(ピロリジン-3-イル)アミノ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸200mg、3-アミノ-1-ベンジルピロリジン97mg、トリエチルアミン160mgを600mgのピリジンに加え、室温で26時間、60°Cで15時間攪拌した。減圧下に濃縮した。残渣に3mlのエタノールを加えたのち、減圧下に濃縮する操作を2回繰り返した。残渣に2mlの酢酸、25mgの10%パラジウム炭素を加え、45°Cで20時間、室温で21時間水素添加した。触媒を濾去した。酢酸で触媒を洗った後、濾・洗液を減圧下に濃縮した。残渣に3mlのエタノールを加えたのち、減圧下に濃縮する操作を2回繰り返した。残渣に2mlのエタノールを加えた。析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、標記化合物115mgを淡褐色粉末として得た。

融点：243-248 °C (分解)

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

1.75(m, 1H), 2.07(m, 1H), 2.85-3.07(m, 4H), 4.43(m, 1H), 5.92(m, 1H),
6.77(brs, 2H), 7.96(t, J=9Hz, 1H), 7.99(d, J=14Hz, 1H), 8.69(s, 1H)

実施例 7 9

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6-フルオロ-7-(3, 3, 3-トリフルオロー-2-ヒドロキシプロピルアミノ)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロー-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 150mg、1-アミノ-3, 3, 3-トリフルオロー-2-プロパノール 120mg、トリエチルアミン 120mg を 400mg のピリジンに加え、室温で 20 時間、60°C で 6 時間攪拌した。減圧下に濃縮した。残渣に 3ml のエタノールを加えたのち減圧下に濃縮する操作を 2 回くりかえした。150mg の濃塩酸を加え、減圧下に濃縮した。残渣に 2ml のエタノールを加えた。析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、標記化合物 153mg を無色粉末として得た。

融点：134-138°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

3.67(m, 1H), 3.79(m, 1H), 4.17(m, 1H), 6.55(brs, 1H),
7.00(t, J=8Hz, 1H), 7.40(t, J=10Hz, 1H), 8.02(d, J=14Hz, 1H),
8.49(s, 1H)

実施例 8 0

1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6-フルオロー-7-(2-メトキシエチルアミノ)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロー-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 140mg、2-メトキシエチルアミン 40mg、トリエチルアミン 200mg を 400mg のピリジンに加え、40°C で 4 時間、室温で 65 時間攪拌した。減圧下に濃縮した。残渣に 2ml のエタノールを加えたのち減圧下に濃縮した。残渣に 1

*ml*のエタノールを加えた。析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、標記化合物 110 mgを無色粉末として得た。

融点：178-179 °C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

3.23(s, 3H), 3.41(m, 2H), 3.65(m, 2H), 6.45(m, 1H), 6.78(brs, 2H),
7.96(t, J=9Hz, 1H), 7.97(d, J=14Hz, 1H), 8.73(s, 1H)

実施例 8 1

1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-7-(2, 3-ジヒドロキシ-n-プロピルアミノ)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 150 mg、3-アミノ-1, 2-プロパンジオール 45 mg、トリエチルアミン 150 mgを 500 mgのピリジンに加え、50 °Cで 18 時間攪拌した。減圧下に濃縮した。残渣に 2 mlのエタノールを加えたのち減圧下に濃縮する操作を 2 回繰り返した。60 mgの濃塩酸を加え、減圧下に濃縮した。残渣に 1. 5 mlのエタノールを加えた。析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、標記化合物 107 mgを無色粉末として得た。

融点：166-169°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

3.65(m, 2H), 4.74(brs, 1H), 5.03(br, 1H), 6.23(m, 1H),
6.77(brs, 2H), 7.96(t, J=9Hz, 1H), 7.97(d, J=14Hz, 1H), 8.73(s, 1H)

実施例 8 2

5-アミノ-1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

5-アミノ-1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロー-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 150 mg、ソジウムメトキシド・メタノール溶液(約28%) 200 mgを2mℓのメタノールに加え、3日間45°Cで攪拌した。酢酸80 mgを加え、1時間加熱還流した。放冷し析出物を濾取、メタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、122 mgの標記化合物を黄色粉末として得た。

融点:230-232°C(分解)

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

4.00(d, J=3Hz, 3H), 6.73(brs, 2H), 7.91(t, J=9Hz, 1H), 8.62(s, 1H)

実施例8 3

7-アリルアミノ-1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6-フルオロー-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成:

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロー-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 100 mg、アリルアミン 120 mgを300 mgのピリジンに加え、40°Cで3時間、室温で16時間攪拌した。減圧下に濃縮した。残渣に2mℓのエタノールを加えたのち減圧下に濃縮する操作を2回くりかえした。残渣に1mℓのエタノールを加えた。析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、67 mgの標記化合物を淡褐色粉末として得た。

融点:187-190°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

4.10(m, 2H), 5.05(m, 2H), 5.45(brs, 2H), 5.92(m, 1H), 6.85(brt, 1H), 6.99(t, J=9Hz, 1H), 7.39(t, J=11Hz, 1H), 7.98(d, J=14Hz, 1H), 8.46(s, 1H)

実施例8 4

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6-フルオ

ロ-7-(3-ヒドロキシ-n-プロピルアミノ)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 150mg、3-アミノ-1-プロパノール 75mg、トリエチルアミン 200mgを350mgのピリジンに加え、45°Cで43時間攪拌した。減圧下に濃縮した。残渣に2mlのエタノールを加えたのち減圧下に濃縮する操作を2回くりかえした。120mgの濃塩酸を加え、減圧下に濃縮した。残渣に1mlのエタノールを加えた。析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、80mgの標記化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

1.70(m, 2H), 3.47(m, 2H), 3.59(m, 2H), 6.68(br, 1H), 6.99(t, J=9Hz, 1H),
7.39(t, J=11Hz, 1H), 7.98(d, J=14Hz, 1H), 8.46(s, 1H)

実施例 8 5

1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-7-(エトキシカルボニルメチルアミノ)-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 200mg、グリシンエチルエステル塩酸塩 135mg、トリエチルアミン 450mg を1000mgのピリジンに加え、室温で15時間攪拌した。減圧下に濃縮した。残渣に2mlのエタノールを加えたのち減圧下に濃縮する操作を4回くりかえした。残渣に1mlのエタノールと1mlの蒸留水を加えた。析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、106mgの標記化合物と原料である1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の約1

：1の混合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

1.19(t, J=7Hz, 3H), 4.14(q, J=7Hz, 2H), 4.27(t, J=6Hz, 2H), 6.80(brs, 1H),
6.97(t, J=6Hz, 1H), 7.96(d, J=14Hz, 1H), 8.00(t, J=9Hz, 1H), 8.75(s, 1H)

実施例 8 6

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-7-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-8-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-8-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 500mg、モノエタノールアミン 410mg、N-メチルピロリジン 170mgを1500mgのピリジンに加え、90°Cで71時間攪拌した。減圧下に濃縮した。残渣に1.5mlのエタノールを加えたのち減圧下に濃縮する操作を3回くりかえした。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、15g、溶出液：クロロホルム：メタノール=50:1→10:1)に付した。主生成物を含むフラクションの濃縮物に0.5mlのエタノールを加えて室温で攪拌した。生じた析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗った。62mgの標記化合物を褐色粉末として得た。

融点:166-168 °C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

1.74(s, 3H), 3.40(m, 2H), 3.50(m, 1H), 4.76(t, J=5Hz, 1H), 5.48(brs, 2H),
5.80(m, 1H), 6.96(t, J=8Hz, 1H), 7.43(t, J=11Hz, 1H), 7.85(d, J=13Hz, 1H),
8.49(s, 1H)

参考例 4 7

2, 4, 5-トリフルオロ-3-イソプロピルオキシベンゾイル酢酸エチルエステルの合成：

2, 4, 5-トリフルオロー-3-ヒドロキシ安息香酸 4.0 g を、4.7 g のヨウ化イソプロピルとともに 1.83 g の水酸化ナトリウムを溶解した 10 mL の蒸留水と 20 mL のエタノールの混液に加え、23 時間攪拌加熱還流した。減圧下に濃縮した。濃塩酸で酸性化し、25 mL の水を加え、25 mL のクロロホルムで 2 回抽出した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち減圧下に濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、75 g、溶出液；クロロホルム：メタノール：酢酸 = 500 : 20 : 1）に付して、固体残渣として 2, 4, 5-トリフルオロー-3-イソプロピルオキシ安息香酸を得た。

この全量を、5 mL のジクロロメタンに溶解し、1 mL のオギザリルクロリドと 1 滴の N、N-ジメチルホルムアミドを加えて、一晩攪拌した後、減圧下に濃縮した。別に、マグネシウム末 760 mg を 1 mL のエタノールに加え、さらに 60 μ L の四塩化炭素を加えて攪拌した。これに、マロン酸ジエチル 5.2 g を 16 mL のテトラヒドロフランと 1 mL のエタノールの混合液に溶かしたものを、反応液が穏やかに還流する程度の速さで滴下した。滴下終了後、1 時間加熱還流した。この反応液の 1/3 を -60 °C に冷却し、上記の酸クロリドの残渣を 5 mL のテトラヒドロフランに溶かして滴下した。室温に戻して、減圧下に濃縮した。残渣に、1.5 mL の濃塩酸、10 mL の蒸留水、20 mL のクロロホルムを加えて分液した。クロロホルム層を減圧下に濃縮した。残渣に、150 mg の p-トスエンスルホン酸一水和物を 10 mL の蒸留水とともに加え、90 °C で 9 時間攪拌した。放冷し、50 mL のクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を、10 mL の 2% 炭酸水素ナトリウム水溶液で洗った後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に濃縮した。黄色油状物として 2.9 g の標記化合物を得た。

参考例 4 8

エチル 1-[5-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-2,4-ジフルオロフェニル]-6,7-ジフルオロー-8-イソプロピルオキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成：

2. 9 g の 2, 4, 5-トリフルオロー-3-イソプロピルオキシベンゾイル酢酸エチルエステルを、2. 4 g のオルトギ酸エチル、2. 8 g の無水酢酸とともに、留出物を除きながら 140°C で 1 時間攪拌した。この温度で減圧下に濃縮した。放冷後、10 ml のトルエンを加えて減圧下に濃縮する操作を 2 回繰り返した。残渣の 3-エトキシ-2-(2, 4, 5-トリフルオロー-3-イソプロピルオキシベンゾイル) アクリル酸エチルエステルを 20 ml のクロロホルム溶液に溶かした。この半量に、N-(t-ブトキシカルボニル)-2, 4-ジフルオロー-m-フェニレンジアミン 900 mg を加えた。この溶液を減圧下に濃縮した。残渣に、1. 3 g の無水炭酸カリウムと 2. 5 ml の N、N-ジメチルホルムアミドを加えて 90°C で 10 分攪拌した。放冷し、50 ml のクロロホルムと 300 ml の蒸留水を加えて分液した。ついでクロロホルム層を 300 ml の蒸留水で 2 回洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。析出物をエタノールに分散して濾取し、エタノールで洗って、1. 18 g の標記化合物を淡黄色粉末として得た。

融点: 194-197°C

参考例 4 9

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-6, 7-ジフルオロー-8-イソプロピルオキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成:

エチル 1-[5-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-2, 4-ジフルオロフェニル]-6, 7-ジフルオロー-8-イソプロピルオキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 530 mg を 2 ml の 4 規定塩酸と 2 ml の酢酸の混液に加えて、50 分間攪拌加熱環流した。減圧下に濃縮した。析出物をエタノールに分散して濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、285 mg の標記化合物を淡褐色粉末として得た。

融点: 217-222°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

0.84(d, J=6Hz, 3H), 0.88(d, J=6Hz, 3H), 7.10(t, J=8Hz, 1H),
7.36(t, J=11Hz, 1H), 8.08(t, J=10Hz, 1H), 8.56(s, 1H)

実施例 8 7

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-8-イソプロピルオキシ-7-メチルアミノ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成 :

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-8-イソプロピルオキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 100mgを 2. 1 g の 40% メチルアミン水溶液に加え、約 55°C で 24 時間放置した。減圧化に濃縮した。残渣に 0.5 ml の ジイソプロピルエーテルを加えて析出物を濾別した。濾液を、減圧下に濃縮した。約、0.1 ml の エタノールを加えて放置し、析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、60mg の 標記化合物を 淡褐色粉末として得た。

融点: 232-236°C (分解)

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

0.72(d, J=6Hz, 3H), 0.82(d, J=6Hz, 3H), 3.01(m, 3H), 3.90(m, 1H),
5.38(brs, 2H), 6.14(m, 1H), 7.13(t, J=8Hz, 1H), 7.30(t, J=11Hz, 1H),
7.77(d, J=13Hz, 1H), 8.39(s, 1H)

実施例 8 8

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-メチル-6-フルオロ-7-(3-ヒドロキシ-n-プロピルアミノ)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成 :

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-メチル-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 500mg、
3-アミノ-1-プロパノール 400mg、N-メチルピロリジン 170mg を

1500mgのピリジンに加え、70°Cで15時間攪拌した。原料が溶解していないので、1mlのN,N-ジメチルホルムアミドを加え、70°Cで43時間攪拌した。減圧下に濃縮した。残渣に1mlの蒸留水を加えたのち減圧下に濃縮する操作を3回くりかえした。残渣に1.5mlのトルエンを加えたのち減圧下に濃縮する操作を3回くりかえした。残渣に1.5mlのエタノールを加えたのち減圧下に濃縮する操作を3回くりかえした。残渣に1mlのエタノールを加えて5分間加熱還流して放冷した。析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、155mgの標記化合物を無色粉末として得た。

融点:221-224°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

1.67(m, 2H), 1.71(s, 3H), 4.60(t, J=5Hz, 1H), 5.50(brs, 2H), 5.99(m, 1H),
6.98(t, J=8Hz, 1H), 7.43(t, J=11Hz, 1H), 7.85(d, J=13Hz, 1H), 8.49(s, 1H)

実施例8 9

1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-ブロモ-6-フルオロ-7-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸・エタノールアミン塩の合成:

1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-ブロモ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸350mg、エタノールアミン350mgを1400mgのピリジンに加え、50°Cで3時間半攪拌した。減圧下に濃縮した。残渣に2mlのエタノールを加えたのち減圧下に濃縮する操作を3回くりかえした。残渣に1mlのエタノールを加えた。析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、151mgの標記化合物を無色粉末として得た。

融点:189-192°C(分解)

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

2.63(m, 2H), 3.39(m, 2H), 3.56(brs, 4H), 4.90(brs, 1H), 6.03(m, 1H),

6.73(brs, 2H), 7.93(t, J=9Hz, 1H), 7.94(d, J=14Hz, 1H), 8.51(s, 1H)

実施例 9 0

(S) - 1 - (5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル) - 8 - クロロ - 6 - フルオロ - 7 - (2-ヒドロキシ-n-プロピルアミノ) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸の合成 :

1 - (5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル) - 8 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 150mg、
(S) - 1 - アミノ - 2 - プロパノール 150mg を 450mg のピリジンに加え、
55°Cで2時間半攪拌した。減圧下に濃縮した。残渣に 2ml のエタノールを加え
たのち減圧下に濃縮する操作を2回くりかえした。150mg の濃塩酸を加え、減
圧下に濃縮した。残渣に 1ml のエタノールを加えた。析出物を濾取、エタノール、
ジイソプロピルエーテルの順に洗って、147mg の標記化合物を無色粉末として
得た。

融点: 225-226°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

1.06(d, J=6Hz, 3H), 3.45(m, 2H), 3.77(m, 1H), 4.91(m, 1H), 5.45(brs, 2H),
6.27(m, 1H), 6.98(t, J=8Hz, 1H), 7.39(t, J=11Hz, 1H), 7.98(d, J=14Hz, 1H),
8.47(s, 1H)

実施例 9 1

(R) - 1 - (5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル) - 8 - クロロ - 6 - フルオロ - 7 - (2-ヒドロキシ-n-プロピルアミノ) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸の合成 :

1 - (5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル) - 8 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 150mg、
(R) - 1 - アミノ - 2 - プロパノール 150mg を 450mg のピリジンに加え、
55°Cで2時間半攪拌した。減圧下に濃縮した。残渣に 2ml のエタノールを加え

たのち減圧下に濃縮する操作を2回くりかえした。150mgの濃塩酸を加え、減圧下に濃縮した。残渣に1mℓのエタノールを加えた。析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、164mgの標記化合物を無色粉末として得た。

融点:224-226°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

1.06(d, J=6Hz, 3H), 3.46(m, 2H), 3.77(m, 1H), 4.91(t, J=4Hz, 1H),
5.45(brs, 2H), 6.27(m, 1H), 6.98(t, J=8Hz, 1H), 7.39(t, J=11Hz, 1H),
7.98(d, J=14Hz, 1H), 8.47(s, 1H)

実施例92

エチル 1-(2, 4-ジフルオロ-5-メトキシフェニル)-6-フルオロ-8-メチル-7-ニトロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成:

3-エトキシ-2-(2', 5'-ジフルオロ-3'-メチル-4'-ニトロベンゾイル)アクリル酸エチルエステル2.0gのクロロホルム10mℓ溶液に2, 4-ジフルオロ-5-メトキシアニリン・一臭酸塩780mg、トリエチルアミン328mgのクロロホルム10mℓ溶液を0°Cで滴下した。10分間攪拌後、溶媒等を留去した。残渣全量のN, N-ジメチルホルムアミド10mℓ溶液へ、無水炭酸カリウム510mgを加え、70°Cで5時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加え、有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣にエタノールを加えて分散し、濾取した。660mgの淡黄色粉末の標記化合物を得た。

融点: 248-250 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ :

1.40(t, J=7Hz, 3H), 1.83(s, 3H), 3.92(s, 3H), 4.40(q, J=7Hz, 2H),
6.69(t, J=8Hz, 1H), 7.16(t, J=10Hz, 1H), 8.31(d, J=9Hz, 1H), 8.40(s, 1H)

実施例 9 3

エチル 7-アミノ-1-(2, 4-ジフルオロー-5-メトキシフェニル)-6-フルオロー-8-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成：

エチル 1-(4-フルオロー-2-メチル-5-ニトロフェニル)-6-フルオロー-8-メチル-7-ニトロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 660 mgに酢酸 10 ml、鉄粉 720 mgを加えて、90°Cで 110 分間攪拌した。反応液中の触媒をセライトで濾過し、残渣の溶媒を留去し、クロロホルム、水を加え有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣にエタノールを加えて分散し、濾取した。420 mgの淡黄色粉末として標記化合物を得た。

融点：232-235°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ :

1.39(t, J=7Hz, 3H), 1.66(s, 3H), 3.88(s, 3H), 4.23(brs, 2H),
4.38(q, J=7Hz, 2H), 6.91(t, J=8Hz, 1H), 7.10(t, J=10Hz, 1H),
8.06(d, J=11Hz, 1H), 8.28(s, 1H)

実施例 9 4

7-アミノ-1-(2, 4-ジフルオロー-5-ヒドロキシフェニル)-6-フルオロー-8-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

エチル 7-アミノ-1-(2, 4-ジフルオロー-5-メトキシフェニル)-6-フルオロー-8-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 420 mgに 48% 臭化水素酸 3 ml、酢酸 2 mlを加えて、加熱還流下で 2 日間攪拌した。放冷後、析出した固体を濾取した。固体を水、エタノール、ジエチルエーテルの順に洗浄し、乾燥し、108 mg、淡褐色粉末の標記化合物を得た。

融点 : >280°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

1.61(s, 3H), 6.50(t, J=8Hz, 1H), 7.61(t, J=11Hz, 1H), 7.84(d, J=11Hz, 1H),
8.50(s, 1H)

参考例 5 0

エチル 1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-6-フルオロ-8-メチル-7-ニトロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成 :

3-エトキシ-2-(2', 5'-ジフルオロ-3'-メチル-4'-ニトロベンゾイル)アクリル酸エチルエステル 2.0 g のクロロホルム 10 mL 溶液に 4-フルオロ-2-メチルアニリン 約 1 g のクロロホルム 5 mL 溶液 (t 1 c でアクリレートの消失を確認しながら加えた) を室温で滴下した。10 分間攪拌後、溶媒等を留去した。残渣全量のジメチルホルムアミド 3 mL 溶液へ、炭酸カリウム 800 mg を加え、110°C で 20 分間攪拌した。反応液にクロロホルム、水を加え、有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣にエタノールを加えて分散させ濾取した。1.1 g の淡黄色粉末の標記化合物を得た。

融点 : 207-209°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ :

1.41(t, J=7Hz, 3H), 1.66(s, 3H), 2.12(s, 3H), 4.41(q, J=7Hz, 2H),
7.06-7.20(m, 2H), 7.35(dd, J=5Hz, 9Hz, 1H), 8.31-8.41(m, 2H)

実施例 9 5

エチル 1-(4-フルオロ-2-メチル-5-ニトロフェニル)-6-フルオロ-8-メチル-7-ニトロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成 :

エチル 1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-6-フルオロ-8-メ

チル-7-ニトロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 1. 1 g を濃硫酸 10 ml 中に加えた。氷冷下、硝酸カリウム 330 mg を添加した。室温で 4 日間攪拌した。氷水中に注入し、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。1. 1 g の淡黄色アモルファスとして標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ :

1.40(t, J=7Hz, 3H), 1.71(s, 3H), 2.23(s, 3H), 4.39(q, J=7Hz, 2H),
7.42(d, J=11Hz, 1H), 8.20-8.40(m, 3H)

実施例 9 6

エチル 7-アミノ-1-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-6-フルオロ-8-メチル-7-ニトロ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成 :

エチル 1-(4-フルオロ-2-メチル-5-ニトロフェニル)-6-フルオロ-8-メチル-7-ニトロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート 1. 1 g に酢酸 10 ml、鉄粉 1. 6 g を加えて、90 °C で一晩攪拌した。反応液中の触媒をセライトで濾過し、残渣の溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (クロロホルム・メタノール 20 : 1)、230 mg の黄色アモルファスとして標記化合物を得た。

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

1.25(t, J=7Hz, 3H), 1.48(s, 3H), 1.92(s, 3H), 3.87(brs, 2H),
4.19(q, J=7Hz, 2H), 5.95(brs, 2H), 7.40(t, J=11Hz, 1H),
7.75(t, J=11Hz, 1H), 8.01(d, J=7Hz, 1H), 8.13(s, 1H)

実施例 9 7

7-アミノ-1-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-6-フルオロ-8-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成 :

エチル 7-アミノ-1-(5-アミノ-4-フルオロー-2-メチルフェニル)-6-フルオロー-8-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 230mgに12規定塩酸2mlを加えて、加熱還流下で3時間攪拌した。放冷後、析出した固体を濾取した。固体を水、エタノール、ジエチルエーテルの順に洗浄し、乾燥し、標記化合物を42mgの淡黄色粉末として得た。

融点：>240°C (分解)

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

1.57(s, 3H), 1.79(s, 3H), 5.44(brs, 2H), 6.41(brs, 2H),
6.82(t, J=9Hz, 1H), 7.12(t, J=12Hz, 1H), 7.86(d, J=11Hz, 1H), 8.29(s, 1H)

参考例 5 1

3, 4, 6-トリフルオロー-2-メトキシ-5-メチル安息香酸の合成：
ジイソプロピルアミン 7. 7mlのテトラヒドロフラン 30ml溶液に窒素置換下、-70°Cでn-ブチルリチウム (1. 69M ヘキサン溶液) 30mlを滴下した。-70°Cで15分間攪拌した。3, 4, 6-トリフルオロー-2-メトキシ安息香酸 5gのテトラヒドロフラン 40ml溶液を同温で滴下し15分間攪拌した。同温でよう化メチル 6mlを滴下し自然に室温へ戻し一晩攪拌した。溶媒を留去した。残渣にジエチルエーテル、水を加えて分液した。水層を塩酸で酸性とし、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒等を留去した。3. 6gの赤色油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ :

2.21(s, 3H), 4.05(s, 3H)

参考例 5 2

エチル 1-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-6, 7-ジフルオロー-5-メトキシ-8-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成：
2, 4, 5-トリフルオロー-2-メトキシ-5-メチル安息香酸 3. 6gより

エチル 2, 4, 5-トリフルオロ-2-メトキシ-5-メチルベンゾイルアセテート 1. 9 g を常法によって合成した。

ベンゾイルアセテート 1. 9 g に無水酢酸 1. 8 g、オルトギ酸トリエチル 1. 2 g を加えて、70時間加熱還流した。反応液を放冷後、試薬等を減圧留去し、更にトルエンを加えて共沸した。残渣の半量にクロロホルム 10 mlを加え、N-tert-ブトキシカルボニル-4, 6-ジフルオロフェニレンジアミン 910 mg のクロロホルム 10 ml溶液を滴下し、室温で 20 分間攪拌した。反応液の溶媒を留去し、アミノアクリレート体を得た。

上記のアミノアクリレート体全量の N, N-ジメチルホルムアミド 5 ml溶液へ、炭酸カリウム 520 mgを加え、80°Cで 90 分間攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加え、有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣にエタノールを加えて析出した固体を濾取した。淡黄色粉末の標記化合物 630 mgを得た。

融点 : 193-194°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ :

1.40(t, J=7Hz, 3H), 1.51(s, 9H), 1.71(d, J=3Hz, 3H), 4.11(s, 3H),
4.38(q, J=7Hz, 2H), 6.78(brs, 1H), 7.08(t, J=10Hz, 1H), 8.20(s, 1H),
8.20-8.30(m, 2H)

参考例 5.3

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-8-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成 :

エチル 1-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-5-メトキシ-8-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 600 mg に 1.2 規定塩酸 2 ml を加えて 100°C、2 時間加熱攪拌した。放冷し、析出した固体を濾取し、エタ

ノールで洗浄した。280mgの標記化合物を得た。

融点 : >280°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

1.69(d, J=3Hz, 3H), 5.55(brs, 2H), 7.04(t, J=8Hz, 1H), 7.45(t, J=11Hz, 1H),
8.58(s, 1H)

実施例 9 8

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-5-ヒドロキシ-8-メチル-7-メチルアミノ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成 :

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-8-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸100mgにピリジン300mg、40%メチルアミン水溶液300mgを加えて30°Cで2日間攪拌した。酢酸1滴、エタノール1mlを加え溶媒を留去した。残渣にメタノールを加えて固体を濾取した。標記化合物を33mgの褐色粉末として得た。

融点 : >280°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

1.54(s, 3H), 3.00-3.10(m, 3H), 5.47(brs, 2H), 6.12(brs, 1H),
6.91(t, J=8Hz, 1H), 7.42(t, J=11Hz, 1H), 8.39(s, 1H)

実施例 9 9

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-7-メトキシ-8-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成 :

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-8-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸350mgにメタノール500mg、ナトリウムメトキサイド(28%メタノール溶液)200

mgを加えて40°Cで2日間加熱攪拌した。酢酸2滴を加えて固体を濾取した。固体をエタノールで洗浄し乾燥した。淡黄色粉末の標記化合物を290mg得た。
融点: >280°C

¹H-NMR(d₆-DMSO) δ :

1.83(d, J=3Hz, 3H), 3.92(s, 3H), 5.51(brs, 2H), 7.02(t, J=9Hz, 1H),
7.42(t, J=11Hz, 1H), 8.05(d, J=11Hz, 1H), 8.51(s, 1H)

参考例5 4

1-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-8-(トリメチルシリルエチニル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルエステルの合成:

1-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-プロモ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルエステル6g、トリブチルスタンニルトリメチルシリルアセチレン6g、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム0.4gを乾燥トルエン30ml中に加えた。この懸濁液を、窒素雰囲気下一晩加熱還流した。室温に戻した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に酢酸エチルを加え水で洗浄した。有機層をとり、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラム(シリカ240cc/クロロホルム)に付し標記化合物4.6gを無色粉末として得た。

融点: 198-199°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ :

0.09(s, 9H), 0.92(t, J=7Hz, 3H), 1.51(s, 9H), 4.39(q, J=7Hz, 2H),
6.77(brs, 1H), 7.01(t, J=9Hz, 1H), 8.32(s, 1H), 8.29-8.36(m, 2H)

参考例5 5

1-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-8-エチニル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノ

リン-3-カルボン酸の合成：

1-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-6, 7-ジフルオロー-8-(トリメチルシリルエチニル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルエステル750mgを、テトラヒドロフラン6mlに溶かした。この溶液に、1N水酸化ナトリウム2mlを加え室温で一晩攪拌した。クエン酸で液性を酸性にした後、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し標記化合物240mgを無色粉末として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ :

1.51(s, 9H), 3.44(s, 1H), 6.83(brs, 1H), 7.06(t, J=9Hz, 1H),
8.40-8.43(m, 2H), 8.65(s, 1H)

参考例5 6

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-エチニル-6, 7-ジフルオロー-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸の合成：

1-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-エチニル-6, 7-ジフルオロー-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸240mgと、アニソール10mgをトリフルオロ酢酸4mlに溶かし、室温で一晩攪拌した。減圧下トリフルオロ酢酸を留去した後、酢酸エチルを加え炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラム（シリカ240cc／クロロホルム）に付し標記化合物130mgを褐色粉末として得た。

融点:>223°C (分解)

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

4.92(s, 1H), 5.47(brs, 2H), 7.06(t, J=8Hz, 1H), 7.34(t, J=11Hz, 1H),
8.41(t, J=10Hz, 1H), 8.71(s, 1H)

実施例100

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-エチニル-6-フルオロ-7-メチルアミノ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-エチニル-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 40 mgをピリジン 0.3 mlに溶かした。この溶液に、40%メチルアミン溶液 1 mlを加え室温で5時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣にジエチルエーテルを加え固体を濾取し、標記化合物 30 mgを褐色粉末として得た。

融点: 208-209°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

3.15(t, J=6Hz, 3H), 4.70(s, 1H), 5.38(brs, 2H), 6.47(brs, 1H),
6.97(t, J=8Hz, 1H), 7.29(t, J=11Hz, 1H), 7.94(d, J=14Hz, 1H), 8.44(s, 1H)

実施例 101

7-アミノ-1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-アミドカルボン酸の合成：

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルエ斯特ル 2.00 mgを N, N-ジメチルホルムアミド 4 mlに溶かした。この溶液に、28%アンモニア水 1 mlを加え密閉状態で一晩 50°Cで攪拌した。さらに 28%アンモニア水 2 mlを加え同様にして一晩攪拌した。室温に戻した後 2/3 減圧濃縮し、析出してきた赤色固体を濾取した。水で洗浄後乾燥し、標記化合物 90 mgを赤褐色粉末として得た。

融点: >261°C(分解)

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

5.47(brs, 2H), 6.75(brs, 2H), 7.00-7.03(m, 1H), 7.43(t, J=10Hz, 1H),

7.72(s, 1H), 7.96(d, J=11Hz, 1H), 8.34(s, 1H), 9.14(s, 1H)

実施例 1-0-2

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6-フルオロ-7-メチルアミノ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-メチルアミドカルボン酸の合成：

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルエ斯特をN, N-ジメチルホルムアミド20mlに溶かした。この溶液に、40%メチルアミン溶液を加え密閉状態で一晩50°Cで攪拌した。さらに40%メチルアミン溶液を加え密閉状態で一晩50°Cで攪拌した。酢酸エチルをこの溶液に加え、析出してきた固体を濾去し、ろ液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラム（シリカ60cc/クロロホルム）に付し標記化合物42mgを褐色粉末として得た。

融点:206-208°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ :

2.82-2.84(m, 3H), 3.18(t, J=5Hz, 3H), 3.47(brs, 2H), 4.36(brs, 1H),
5.81-5.89(m, 1H), 5.89(brs, 1H), 6.83(t, J=10Hz, 1H),
7.79(d, J=14Hz, 1H), 8.12(brs, 1H)

実施例 1-0-3

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-6-ニトロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成：

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-7-フルオロ-6-ニトロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸60mgを5%水酸化ナトリウム水溶液3mlに加えた。40°Cで2時間攪拌した。3%クエン酸水で酸性とした。生じた固体を濾取した。この固体をエタノールとトルエンで共沸した。ヘキサンを加えて濾取した。黄色粉末の上記化合物を49mg得た。

融点:>246°C (分解)

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

5.58(brs, 2H), 6.56(s, 1H), 7.02(dd, 1H), 7.54(dd, 1H), 8.74(brs, 2H)

実施例 104

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-7-メトキシ-6-ニトロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成:

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-7-フルオロ-6-ニトロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 60mgを28%ナトリウムメトキシド溶液 135mgとピリジン 0.5mlの混液に加えた。40°Cで2時間攪拌した。3%クエン酸水で酸性とした。生じた固体を濾取した。この固体をエタノールとトルエンで共沸した。ヘキサンを加えて濾取した。黄色粉末の上記化合物を 20mg 得た。

融点:>255°C (分解)

¹H-NMR(CDCl₃+d⁶-DMSO) δ :

3.89(s, 3H), 4.61(brs, 2H), 6.59(s, 1H), 6.96(dd, 1H),

7.13(dd, J=9Hz, J=10Hz, 1H), 8.69(s, 1H), 8.94(s, 1H)

実施例 105

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6-フルオロ-7-(オキセタン-3-イル)アミノ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成:

1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 100mgをピリジン 0.5mlとN-メチルピロリドン 0.5mlの混液に溶解した。3-アミノオキセタンのメタノール溶液(45%) 1.5mlを加えた。70°Cで18時間攪拌した。3%クエン酸水 20mlで酸性とし、生じた固体を濾取した。この固体をエタノールで共沸した。エーテル 5mlを加えて濾取した。淡黄色粉末の上記化

合物を4.8mg得た。

融点:240-244°C

¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ :

4.55-4.82(m, 4H), 4.85-4.95(m, 1H), 5.45(brs, 2H), 6.79(brs, 1H),

6.98(dd, J=8Hz, J=9Hz, 1H), 7.38(dd, J=10Hz, J=11Hz, 1H),

7.98(d, J=13Hz, 1H), 8.50(s, 1H)

試験例

(1) 抗菌作用

日本化学療法学会標準法 (CHEMOTERAPY, 29(1), 76, 1981) に準じ、標準株 (S. aureus 209P(S. a.)、S. epidermidis IF012293(S. e.)及びP. aeruginosa IF03445(P. a.)]に対する最小発育阻止濃度 (MIC: $\mu\text{g}/\text{mL}$) を測定した。この結果を表1に示す。

表 1

被験化合物	MIC($\mu\text{g}/\text{mL}$)		
	S. a.	S. e.	P. a.
実施例 1 1 の化合物	0.013	0.05	0.20
実施例 1 2 の化合物	0.013	0.05	0.10
実施例 1 4 の化合物	0.013	0.025	0.20
実施例 1 6 の化合物	0.013	0.05	0.39
実施例 1 9 の化合物	0.013	0.05	0.39
実施例 2 8 の化合物	0.006	0.025	0.39
実施例 3 0 の化合物	0.006	0.025	0.78
実施例 5 6 の化合物	0.006	0.013	0.20
実施例 5 9 の化合物	0.006	0.013	0.39
実施例 7 0 の化合物	0.013	0.025	0.20
実施例 7 7 の化合物	0.013	0.013	0.39
実施例 8 8 の化合物	0.013	0.025	0.78
実施例 9 8 の化合物	0.013	0.013	0.39
実施例 9 9 の化合物	0.013	0.05	0.78
シプロフロキサシン	0.10	0.78	0.39
レボフロキサシン	0.20	0.39	0.78
スバルフロキサシン	0.05	0.20	0.78
トスフロキサシン	0.05	0.20	0.39

(2) 吸収・排泄

本発明化合物のラットにおける経口投与での尿中回収率及び胆汁中回収率を測定し、その吸収性と排泄性を検討した。

(a) 尿中回収率

一夜絶食させた 6 週齢の雄性 SD 系ラットに、被験化合物の 0.5 % メチルセ

ルロース懸濁液 (20 mg/10 ml/kgあるいは10 mg/10 ml/kg) を経口ゾンデを用いて強制経口投与した。尿は投与0~6時間後までと6~24時間までの2回に分けて採取した。尿中の被験化合物濃度はBacillus subtilis ATCC6633を検定菌とするペーパーディスク法により測定し、尿中回収率を求めた。この結果を表2に示す。

(b) 胆汁中回収率

エーテル麻酔下で、一夜絶食させた6週齢の雄性SD系ラットの総胆管にポリエチレンチューブを挿入した。覚醒後、上記(a)と同様に被験化合物を強制経口投与し、投与24時間までの胆汁を採取した。胆汁は未処理あるいはアルカリ加水分解 (0.1N NaOH, 37°C, 1時間) した後、被験化合物濃度を上記(a)と同様の方法で測定し、胆汁中回収率を求めた。この結果を表2に示す。

表 2

被験化合物	回 収 率 (%)			
	尿 中		胆汁中*	総回収率
	0~6時間	6~24時間	0~24時間	0~24時間
実施例11の化合物	9.7	13.7	90.0	113.4
実施例12の化合物	4.8	10.8	81.7	97.3
実施例14の化合物	1.2	2.6	103.1	106.9
レボフロキサシン	21.2	13.7	48.3	83.2
トスフロキサシン	19.0	12.3	9.2	40.5
参考化合物 **	7.6	2.7	11.1	21.5

*:アルカリ加水分解後の胆汁中回収率

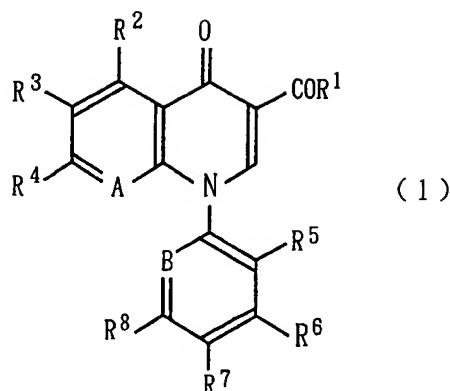
**:7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-(5-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

産業上の利用可能性

本発明のピリドンカルボン酸誘導体又はその塩は、優れた抗菌作用と経口吸収性を有するとともに副作用が低く、かつ合成も容易なものであり、これを有効成分とする本発明の医薬は、人体用又は動物用の感染症予防薬又は治療薬として、また魚病薬、農薬、食品保存剤等として有用である。

請求の範囲

1. 次の一般式(1)



(式中、R¹は基-OR⁹（ここで、R⁹は水素原子又はカルボキシ保護基を示す）、アミノ基又は低級アルキルアミノ基を示し、R²は水素原子、ニトロ基、保護されていてもよいアミノ基、ヒドロキシル基、低級アルキル基又は低級アルコキシル基を示し、R³はハロゲン原子、水素原子、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシル基又はアミノ基を示し、R⁴はニトロ基、アジド基、置換基を有していてもよいヒドラジノ基、基-NR¹⁰R¹¹（ここで、R¹⁰及びR¹¹は同一又は異なっていてもよい水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロ低級アルキル基、飽和複素環式基又はアミノ保護基を示す）、低級アルコキシル基又はヒドロキシル基を示し、R⁵、R⁶及びR⁷は同一又は異なっていてもよい水素原子、ニトロ基、ハロゲン原子又は低級アルキル基を示し、R⁸はニトロ基、置換基を有していてもよいアミノ基、ヒドロキシル基又は低級アルコキシル基を示し、Aは窒素原子又は基C-R¹²（ここで、R¹²は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシル基、低級アルキルチオ基又はニトロ基を示す）を示し、Bは窒素原子又は基C-R¹³（ここで、R¹³は水素原子又はハロゲン原子を示す）を示す。）

で表されるピリドンカルボン酸誘導体又はその塩。

2. 請求項1記載のピリドンカルボン酸誘導体又はその塩を有効成分とする医薬。
3. 抗菌剤である請求項2記載の医薬。
4. 請求項1記載のピリドンカルボン酸誘導体又はその塩と薬学的担体とを含有する医薬組成物。
5. 請求項1記載のピリドンカルボン酸誘導体又はその塩の医薬としての使用。
6. 請求項1記載のピリドンカルボン酸誘導体又はその塩の有効量をヒトを含む哺乳動物、魚介類又は鳥類に投与することを特徴とする感染症の治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/04326

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D215/56, 401/04, 471/04, A61K31/47

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07D215/56, 401/04, 471/04, A61K31/47

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 60-163866, A (Abbott Laboratories), August 26, 1985 (26. 08. 85) & US, 4774246, A & EP, 154780, A	1 - 4
X	JP, 3-133960, A (Bayer AG.), June 7, 1991 (07. 06. 91) & EP, 422485, A & US, 5300643, A	1 - 4
Y	JP, 61-251667, A (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), November 8, 1986 (08. 11. 86) (Family: none)	1 - 4
Y	JP, 62-135458, (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), June 18, 1987 (18. 06. 87) & GB, 8524662, A	1 - 4
Y	JP, 1-125371, A (Warner-Lambert Co.), May 17, 1989 (17. 05. 89) & EP, 304087, A & US, 4851418, A	1 - 4

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

January 27, 1998 (27. 01. 98)

Date of mailing of the international search report

February 3, 1998 (03. 02. 98)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office
Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/04326

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 1-230558, A (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), September 14, 1989 (14. 09. 89) & US, 5495020, A & EP, 287951, A	1 - 4
Y	JP, 3-48682, A (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), March 1, 1991 (01. 03. 91) (Family: none)	1 - 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/04326

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 5, 6
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 5 and 6 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1° C07D215/56, 401/04, 471/04, A61K31/47

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1° C07D215/56, 401/04, 471/04, A61K31/47

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 60-163866, A (アボットラボラトリーズ)、2 6. 8月. 1985 (26. 08. 85) & US, 477424	1-4
X	JP, 3-133960, A (バイエル・アクチエンゲゼルシャフト)、7. 6月. 1991 (07. 06. 91) & EP, 4224 85, A & US, 5300643, A	1-4
Y	JP, 61-251667, A (大塚製薬株式会社)、8. 11 月. 1986 (08. 11. 96) (ファミリーなし)	1-4
Y	JP, 62-135458, A (藤沢薬品工業株式会社)、18. 6月. 1987 (18. 06. 87) & GB, 8524662, A	1-4
Y	JP, 1-125371, A (ワーナーランパート・コンパニ ー)、17. 5月. 1989 (17. 05. 89) & EP, 304	1-4

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

27. 01. 98

国際調査報告の発送日

03.02.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
 郵便番号 100
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

佐野 整博

4C 7019



電話番号 03-3581-1101 内線 3452

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの1の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 5, 6 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

人の身体の治療による処置方法である。

2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの2の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

C (続き) 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
Y	087, A&US, 4851418, A JP, 1-230558, A (大塚製薬株式会社)、14. 9月. 1989 (14. 09. 89) &US, 5495020, A&E P, 287951, A	1-4
Y	JP, 3-48682, A (吉富製薬株式会社)、1. 3月. 19 91 (01. 03. 91) (ファミリーなし)	1-4